

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département : de Biologie Moléculaire et  
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم: البيولوجيا الجزيئية والخلاوية

## *Mémoire de Fin d'Etudes*

En vue de l'obtention du diplôme :

**Master Académique en Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Option : Toxicologie Fondamentale et Appliquée**

## **Thème**

**Toxicité de la chimiothérapie et des thérapies ciblées  
anticancéreuses**

### Membres de Jury

Présidente : Dr. Chebab S.

Examinatrice : Dr. Kribeche A.

Encadrant : Dr. Boulassel A.

### Présenté par :

M<sup>elle</sup> : Liaouraci Sara

M<sup>elle</sup> : Attoum Manel

M<sup>elle</sup> : Belabed Houda

Année Universitaire 2022-2023

Numéro d'ordre (bibliothèque) : .....

## **Remerciements**

*Avant tout nous remercions **Allah** le tout puissant de nous avoir guidés et donné la force, la volonté et la patience jusqu'au bout pour mener à terme notre formation de master et pouvoir réaliser ce travail*

*Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre encadrante **Dr. Boulassel Amina**, pour avoir encadré et dirigé ce travail ainsi que pour ses judicieux conseils, son aide précieux et la confiance qu'elle nous a témoigné tout au long de ce travail.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury ; **Dr. Chebab S** et **Dr. Kribeche A**, d'avoir accepté de juger notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Nous souhaiterons également remercier tous les enseignants de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie pendant les cinq années du notre parcours.*

*Enfin nous remercions tous ceux qui nous ont aidés, de près ou de loin, à l'achèvement de ce travail.*

## *Dédicace*

*Ce projet est le fruit de plusieurs mois de travail, de recherche et de réflexion. Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à sa réalisation. Je n'aurais pas pu mener à bien ce travail sans le soutien et les conseils de nombreuses personnes, que je tiens à remercier ici.*

*Tout d'abord, je dédie ce projet à « **Mes parents** », qui m'ont toujours soutenu et encouragé dans mes études, et qui ont toujours cru en moi. Ensuite, je remercie*

*« **Ma famille** », qui a été présente et attentive à mes besoins.*

*Je n'oublie pas « **Mes amis** » qui ont partagé avec moi des moments de joie et de stress, et qui m'ont fait rire quand j'en avais besoin. Sans vous, ce projet n'aurait pas été possible. **Merci du fond du cœur.***

*Houda*

## **Dédicace**

*Je dédie ce modeste travail :*

*À la force qui a guidé chaque pas de ma vie, la lumière qui a éclairé mon chemin,  
ma mère **Leila**, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et la gratitude  
infinis que j'ai pour vous.*

*À mon père **Abdellah**, qui était toujours mon guide, mon soutien inconditionnel  
tout au long du chemin, pour son aide, son respect, ses sacrifices et sa confiance  
en moi.*

*À ma grande sœur **Asma**, ma seconde moitié, pour son encouragement permanent  
et son support, merci d'être toujours à mes côtés. À ma sœur **Hadjer** et mon petit  
frère **Mohammed**, que Dieu vous protège, je vous souhaite un avenir radieux,  
plein de bonheur et de succès.*

*À tous **mes amis** de près ou de loin*

*À tous les membres de la famille **LIAOURACI** qu'ils soient proches ou éloignés.*

*À tous ceux qui occupent une place dans mon cœur.*

**Sara**

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail*

*Aux personnes les plus chères au monde Mes chers parents*

*A ma mère et mon père*

*Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leurs soutiens tout au long  
de Mes études, que dieu les garde pour moi*

*A toute ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la  
vivacité*

*A toutes mes amies qui m'ont toujours encouragé, et qui m'ont souhaité plus de  
succès.*

*Manel*

# SOMMAIRE

## Remerciements

## Dédicaces

Liste des figures .....	iv
-------------------------	----

Liste des tableaux .....	v
--------------------------	---

Liste des abréviations .....	vi
------------------------------	----

## Introduction générale

### *Chapitre I : Généralités sur le cancer*

1. Historique .....	4
2. Définition .....	4
3. Etiologie du cancer .....	5
3.1. Facteurs exogènes .....	5
3.2. Facteurs endogènes .....	5
4. Transformation cancéreuse .....	5
4.1. La cancérogenèse .....	5
4.2. Les étapes de la cancérogenèse .....	6
4.2.1. Phase d'initiation .....	6
4.2.2. Phase de promotion .....	6
4.2.3. Phase de progression .....	6
4.3. Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogène .....	7
4.3.1. Les proto-oncogènes .....	7
4.3.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs .....	8
4.3.3. Les gènes de maintien de l'intégrité .....	8
5. Cycle cellulaire .....	9
5.1. Définition .....	9
5.2. Phases du cycle cellulaire .....	9
6. Classification des cancers .....	10
6.1. Classification TNM .....	10
7. Différents types de cancer .....	11

8. Types de traitement .....	13
8.1. La chirurgie .....	13
8.2. L'immunothérapie .....	13
8.3. L'hormonothérapie .....	13
8.4. La radiothérapie .....	14
8.5. La chimiothérapie .....	14
8.6. La thérapie ciblée.....	14

### *Chapitre II : La toxicité de la chimiothérapie*

1. Définition .....	16
2. Les types de la chimiothérapie .....	16
2.1. La chimiothérapie néoadjuvante.....	16
2.2. La chimiothérapie adjuvante .....	16
2.3. La chimiothérapie palliative .....	17
2.4. La chimiothérapie curative .....	17
2.5. La polychimiothérapie .....	17
3. Les agents de la chimiothérapie .....	18
3.1. Agents alkylants .....	18
3.2. Antimétabolites.....	18
3.3. Les poisons du fuseau .....	18
3.4. Les intercalants.....	19
3.5. Les inhibiteurs de topoisomérase .....	19
4. L'action d'une chimiothérapie .....	20
5. Le choix des traitements .....	21
6. Mode d'administration de la chimiothérapie .....	21
6.1. Voie orale .....	21
6.2. Voie intraveineuse .....	22
6.3. Voie intramusculaire .....	22
6.4. Les autres voies d'administration de la chimiothérapie.....	22
7. Le déroulement d'une chimiothérapie .....	23
8. Toxicité de la chimiothérapie .....	23
II.8.1. La toxicité aigüe.....	23

a) Toxicité digestive .....	23
b) Toxicité hématologique .....	24
c) Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères .....	25
d) Toxicité neurologique .....	25
e) Toxicité rénale .....	26
II.8.2. La toxicité chronique.....	27
a) Toxicité hépatique .....	27
b) Toxicité cardiaque .....	27
c) Toxicité pulmonaire .....	28
d) Toxicité gonadique .....	28

### ***Chapitre III : Toxicité de la thérapie ciblée anticancéreuse***

1. Définition .....	31
2. Administration des thérapies ciblées .....	31
3. Classification des thérapies ciblées .....	31
3.1. Classification Pharmacologique .....	31
3.1.1. Les anticorps monoclonaux.....	32
a) Définition.....	32
b) Structure protéique des anticorps.....	32
3.1.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase .....	33
a) Définition .....	33
b) Structure chimique des ITKs .....	33
3.2. Classification par cible .....	33
4. Le mode d'action .....	33
5. La toxicité de la thérapie ciblée.....	34
5.1. La toxicité aiguë .....	34
a) Toxicité gastro-intestinale .....	34
b) Toxicité cutanée .....	35
c) Toxicité rénale .....	36
5.2. La toxicité chronique .....	36
a) Toxicité hépatique.....	36



b) Toxicité cardiaque .....	37
c) Toxicité pulmonaire .....	37

*Chapitre VI : Analyse d'articles*

<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>45</b>
---	-----------

<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>47</b>
--	-----------

**Annexes**

**Résumé**

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 01</b> : Les étapes de la cancérogènes et les événements impliqués dans chacune .....	7
<b>Figure 02</b> : Evolution d'une cellule tumorale .....	8
<b>Figure 03</b> : Phases et évènements majeur du cycle de division cellulaire .....	10
<b>Figure 04</b> : Sites d'action cellulaire.....	20
<b>Figure 05</b> : Syndrome main-pied.....	25
<b>Figure 06</b> : Phénomène de Raynaud.....	25
<b>Figure 07</b> : Structure générale d'un anticorps monoclonal thérapeutique .....	32
<b>Figure 08</b> : Ciblage extra- ou intracellulaire des signaux favorisant la croissance tumorale .....	34
<b>Figure 09</b> : Eruption acnéiforme sur le dos avec hyperpigmentation manifeste chez un patient .....	35
<b>Figure 10</b> : Fissures sur le bout des doigts et la paume de la main chez un patient.....	35
<b>Figure 11</b> : Photomicrographie d'une microangiopathie thrombotique impliquant un glomérule montrant des thrombus multiples dans les capillaires glomérulaires .....	36

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 01** : Les différents types de cancer selon la classification histologique ..... 12

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>5FU</b>	5 Fluoro-Uracil
<b>AC</b>	Anticorps
<b>ACM</b>	Anticorps monoclonaux
<b>ADCC</b>	cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribo-Nucléique
<b>ARN</b>	Acide Ribo-Nucléique
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate
<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>CDC</b>	Cytotoxicité dépendante du complément
<b>CT</b>	Chimiothérapie
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EGF</b>	Facteur de croissance épidermique
<b>EGFR</b>	Epidremique Growth Factor Receptor
<b>FEVG</b>	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
<b>GABA</b>	Acide gamma-aminobutyrique
<b>HER2</b>	Récepteur 2 de facteur de croissance épidermique humain
<b>IA</b>	Inhibiteurs d'aromatase
<b>IG</b>	Immunoglobulines

<b>INCa</b>	Institut National du Cancer
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aiguë
<b>ITK</b>	Inhibiteurs de tyrosine kinase
<b>IV</b>	Intra veineuse
<b>MAPK</b>	Mitogène activated protein kinase
<b>mTOR</b>	mammalian Target of Rapamycin; voie de signalization
<b>NASH</b>	Stéatose hépatique non alcoolique
<b>NK</b>	Natural killer
<b>NVCI</b>	Nausées vomissements induits par la chimiothérapie
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>P53</b>	Facteur de transcription
<b>PH</b>	Hémorragie pulmonaire
<b>PI3K</b>	Phosphatidylinositol-3-kinase
<b>PPS</b>	Programme Personnalisé de Soins
<b>RTK</b>	Récepteur tyrosine kinase
<b>SERM</b>	Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes
<b>TC</b>	Thérapie ciblée
<b>TK</b>	Tyrosine kinase
<b>TNI</b>	Troponine I

**TNM** Tumeur Node Métastase

**VEGF** Vascular endothelial growth factor

**VEGFR** Vascular Epidermal Growth Factor Receptor

# Introduction générale

### **Introduction générale**

Vivre avec sa propre maladie ou vivre avec la maladie d'un proche est aujourd'hui un enjeu de société. En effet, des maladies autrefois mortelles sont devenues des maladies chroniques c'est-à-dire, des maladies caractérisées par leur durée, par la gestion qu'elles exigent et par l'incertitude qu'elles provoquent. Parmi ces maladies on cite les maladies cancéreuses [1].

Les cellules saines de l'organisme se multiplient de manière régulée, se divisant uniquement lorsque cela est nécessaire et avec une limite de multiplication. Le cancer se caractérise par une prolifération anarchique des cellules dans le corps. Cette prolifération aboutit à la formation d'une tumeur, qui envahit progressivement l'organe d'origine, entraînant des altérations fonctionnelles [2].

Aujourd'hui, la prise en charge du patient cancéreux regroupe des traitements multiples et variés seuls ou combinés à savoir : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie ainsi que la thérapie ciblée [3].

La chimiothérapie a commencé dans les années 40. Elle occupe une place importante dans l'arsenal destiné au traitement générale du cancer qui a pour objet de détruire pharmacologiquement les cellules tumorales [4].

Au fil des années, la prise en charge des cancers a connu d'importants progrès grâce à l'émergence de médicaments innovants spécifiquement ciblés sur les cellules tumorales. D'où la naissance des thérapies ciblées. Les traitements ciblés ne s'appliquent qu'à une sous-partie de la population de malades, leur indication étant plus spécifique et moins fréquente [5].

Les nouvelles thérapies ciblées ont des voies d'administration variées, ce qui modifie l'organisation traditionnelle de la prise en charge en oncologie [6].

Les médicaments anticancéreux utilisés en chimiothérapie et en thérapie ciblée sont efficaces contre le cancer, mais ils peuvent également entraîner des toxicités, parfois mortelles [7,8]. Ces effets secondaires peuvent varier en fonction du statut du patient, ce qui les rend appréhendés de manière différenciée [9].

L'objectif de notre étude est d'abord de comprendre la biologie du cancer, connaître la chimiothérapie et la thérapie ciblée. Et enfin pouvoir mettre en évidence leurs toxicités potentielles.



Notre travail s'articule autour de trois grands volets

- Dans le premier chapitre nous avons abordé un aperçu général sur le cancer, ses types et en expliquant la transformation cancéreuse.
- Le deuxième chapitre, il abordera de manière approfondie la chimiothérapie, en présentant les principaux agents anticancéreux utilisés, leur mécanisme d'action ainsi que les effets secondaires associés.
- Le troisième chapitre, explore une approche thérapeutique plus récente, à savoir la thérapie ciblée, en déterminant sa classification, son mode d'action spécifique ainsi que sa toxicité.

# Chapitre 1

- *Généralités sur le cancer*

## **1. Historique**

Le cancer n'est pas une nouvelle maladie, il existe depuis l'Antiquité, des traces de cancer ont été trouvées dans des momies égyptiennes, ce n'est que depuis une cinquantaine d'années que le cancer est devenu une des principales causes de décès [10].

C'est HIPPOCRATE (460–377 avant Jésus Christ) le père de la médecine grecque, qui donna le nom à la maladie : le mot « cancer » vient du latin grec « karkinos » qui signifie « crabe » ou « pince » et d'où dérive « carcinome » (autre dénomination du cancer). Hippocrate s'appuyait sur la « théorie des humeurs », théorie qui prévaudra jusqu'au milieu du dix-septième siècle [11].

En 1853, Rodolf Virchow, en se basant sur l'étude microscopique des tissus humains pathologiques, affirma que toute cellule vient d'une autre cellule "omnis cellula e cellula". En d'autres termes, un cancer vient de la prolifération d'une cellule initiale, dérivant elle-même d'une cellule normale, ce qui implique de supprimer toutes les cellules cancéreuses de l'organisme pour permettre la guérison. Le caractère monoclonal des cancers, venait d'être découvert [11].

## **2. Définition**

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent engendrer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases [12].

Selon l'Institut National du Cancer (INCa) :

C'est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase) [13].

### 3. Etiologie du cancer

Le cancer est une maladie multifactorielle, qui peut avoir de nombreuses causes différentes, l'étude des mécanismes biologiques qui sont à l'origine des cancers (ou cancérogenèse) a permis d'identifier un certain nombre de facteurs qui augmentent le risque de cancer. Certains facteurs de risque exogènes et endogènes ont été identifiés [14].

#### 3.1. Facteurs exogènes

Les facteurs exogènes sont liés à l'environnement (rayonnements, virus, produits industriels...) ou au mode de vie (tabac, alcool, alimentation...). On a ainsi des preuves que les agressions répétées de l'ADN des cellules par certains produits chimiques, comme le tabac, ou par des rayonnements (d'origine nucléaire ou solaire) favorisent l'apparition de cellules cancéreuses. Des virus et des bactéries peuvent aussi être à l'origine de certains cancers comme celui du col de l'utérus relié au papillomavirus humain, celui du foie relié au virus de l'hépatite B ou encore celui de l'estomac relié à la bactérie *Helicobacter pylori* [15].

#### 3.2. Les facteurs endogènes

L'apparition de mutations génétiques, causées par des erreurs ou des fautes dans le processus de réparation cellulaire, sont considérées comme des facteurs endogènes du cancer. Si une mutation confère un avantage de survie/prolifération ou provoque une instabilité génomique, le risque de développer un cancer est très élevé [16].

Ainsi Le cancer est considéré comme une maladie liée à l'âge, le processus de vieillissement est causé par des dommages moléculaires qui s'accumulent au cours de la vie d'un individu. Ceux-ci se produisent à cause de la diminution des capacités de maintenance et de réparation de certains systèmes de l'organisme. Ce processus cause des changements de fonction et de structure tissulaires et se traduit par une vulnérabilité aux maladies liées à l'âge, qui incluent le cancer. L'hérédité peut également être un facteur de risque de cancer pour certains types de cancer, mais la plupart des cancers sont causés par des mutations génétiques acquises au cours de la vie de l'individu [17].

### 4. Transformation cancéreuse

#### 4.1. La cancérogenèse

La cancérogenèse est un processus complexe impliquant des changements multiples, indépendants mais qui agissent en coopération [18]. Ces changements surviennent lorsque les dommages causés à l'ADN par des agents tels que les produits chimiques, les radiations, les

agents biologiques infectieux, la transgénèse ou l'élevage sélectif ne sont pas correctement réparés ou restent non réparés. Les substances cancérigènes endommagent l'ADN des cellules, entraînant des mutations qui perturbent les mécanismes de régulation de la croissance cellulaire. Ce dysfonctionnement peut alors conduire à la formation de tumeurs malignes [19].

## **4.2. Les étapes de la cancérogenèse**

### **4.2.1. Phase d'initiation**

L'initiation est le premier stade de la formation du cancer, qui est provoquée par des altérations génétiques irréversibles rendent les individus sensibles à l'infection. Les cellules normales peuvent évoluer de manière maligne et devenir immortelles. Une cellule initiée n'est pas encore une cellule tumorale, mais elle a effectué les premières étapes vers cet état, en subissant des modifications génétiques et phénotypiques continues. Au départ, cette cellule est similaire aux autres du point de vue phénotypique. Elle subit des mutations et entraîne une prolifération cellulaire, mais sans différenciation [20].

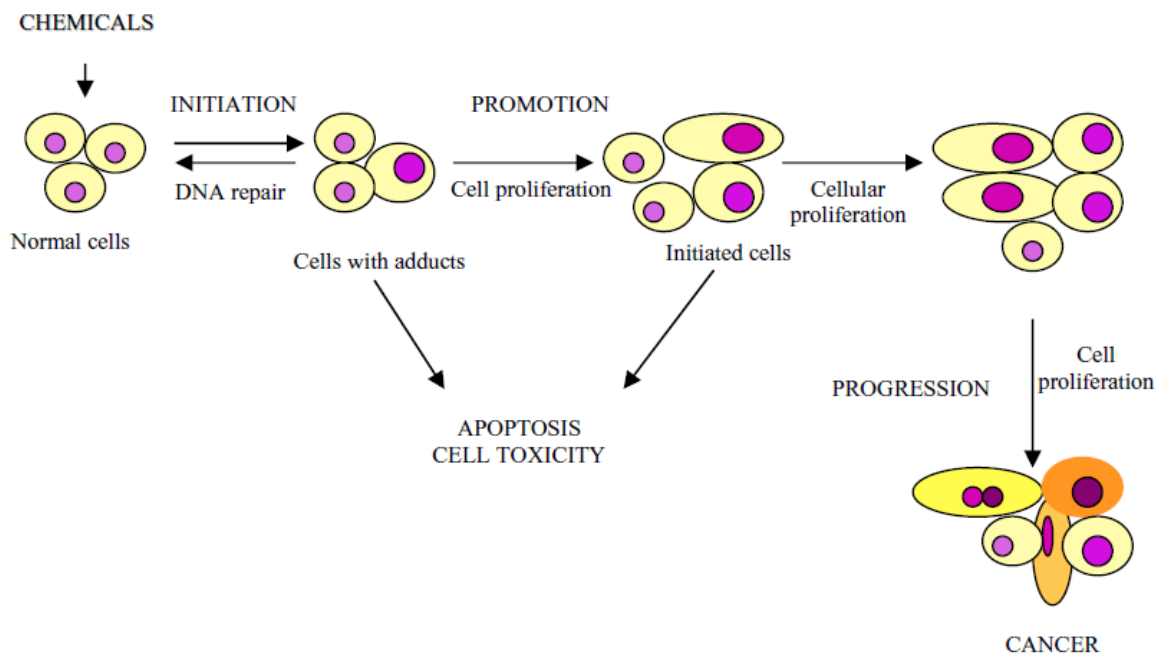
### **4.2.2. Phase de promotion**

La promotion se réfère à l'expansion clonale des cellules qui présentent généralement une croissance accrue. Par conséquent, une division cellulaire plus fréquente est directement liée à une augmentation du taux de mutation, ce qui contribue à l'accumulation de mutations génétiques dans la cellule. La conversion, qui est probablement l'étape la plus cruciale, correspond à la transformation effective des cellules pré-néoplasiques [21]. Cela est induit par des dommages génétiques supplémentaires et une amplification des mutations [22].

### **4.2.3. Phase de progression**

La dernière étape de la cancérogenèse et la plus longue, se caractérise principalement par l'instabilité et l'évolution du caryotype, conduisant au développement irréversible d'une tumeur maligne aneuploïde. Pendant cette phase, les altérations de la structure du génome de la cellule néoplasique sont directement liées à l'augmentation du taux de croissance, à la nature invasive et aux propriétés métastatiques de la cellule. Ces modifications, qui reflètent les changements du caryotype, surviennent à différents stades de la progression tumorale, tels que le carcinome épidermique à différents stades, la leucémie, le lymphome et la cancérogenèse hépatique à différents stades [19].

Les étapes de la cancérogenèse est représenté dans la figure 01.



**Figure 01 :** Les étapes de la cancérogènes et les événements impliqués dans chacune [20].

### 4.3. Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogénèse

Les gènes du cancer peuvent être classés en trois catégories principales : ceux qui inhibent normalement la prolifération cellulaire (gènes suppresseurs de tumeurs), ceux qui activent la prolifération (oncogènes), et ceux qui participent à la réparation de l'ADN [23].

#### 4.3.1. Les proto-oncogènes

Les proto-oncogènes sont un groupe de gènes normaux impliqués dans le contrôle de deux fonctions essentielles chez les eucaryotes, la prolifération et la différenciation cellulaire [24]. Ces gènes normaux peuvent devenir des oncogènes lorsqu'ils sont altérés et/ou surexprimés. Ils peuvent induire l'apparition et/ou le développement de tumeurs. Les oncogènes sont des formes altérées de gènes normaux qui contiennent toutes les informations nécessaires pour induire une activité transformante. Les rétrovirus peuvent capturer ces proto-oncogènes lors de leur répllication dans les cellules.

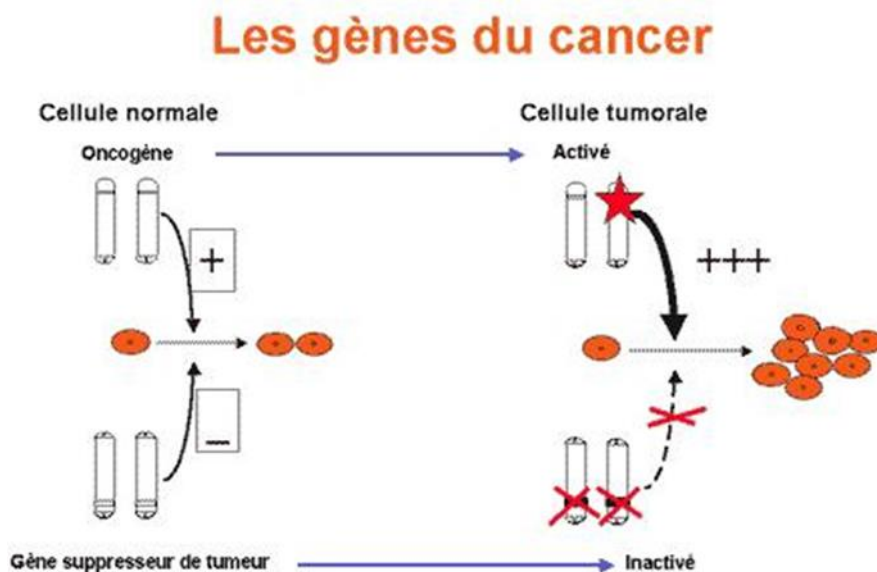
Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- Gènes immortalisant (ex : c-myc) codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN.

- Gènes transformants (ex : *KRAS*, *RET*, *KIT*) [25].

### 4.3.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeurs étaient autrefois appelés des anti-oncogènes. Leur absence ou leur dysfonctionnement favorise l'apparition de cancers. Lorsqu'ils sont présents et non mutés, ils ont un effet protecteur contre les tumeurs et limitent la prolifération cellulaire [26]. L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur peut se produire de différentes manières, comme la perte d'allèles, des petites délétions ou insertions et des mutations ponctuelles [27]. Ils sont classés en « gate keeper » et « care taker ». Les gate keeper gènes (*p53*, *APC*, *Rb*) sont des gènes de contrôle et de régulation de la prolifération cellulaire. Ils ont un rôle direct et majeur dans le démarrage du processus tumoral. Les care taker gènes (*MSH2*, *MLH1*, *BCRA1*, *BCRA2*) sont des gènes de réparation et stabilisation du génome. Ils ont un rôle indirect dans le démarrage du processus tumoral (figure 02) [28].



**Figure 02 :** Evolution d'une cellule tumorale [29].

### 4.3.3. Les gènes de maintien de l'intégrité

Les gènes de maintien de l'intégrité sont des gènes impliqués dans la régulation et la réparation de l'ADN, la perte ou l'inactivation des deux copies de certains gènes de réparation de l'ADN conduit au cancer en augmentant le taux d'accumulation de mutations dans les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. De manière intéressante des gènes de

réparation de l'ADN spécifiques sont associés à des types de tumeurs spécifiques. Bien que leur rôle dans l'oncogenèse soit indirect, Ces gènes sont souvent classés en deux catégories :

- Les gènes de réparation de l'ADN.
- Les gènes de surveillance du cycle cellulaire [30].

## 5. Cycle cellulaire

### 5.1. Définition

Le cycle cellulaire est une série de changements métaboliques interdépendants qui se produisent de manière synchronisée, conduisant à la réplication du génome et à la division cellulaire. Il est caractérisé par une succession de quatre phases distinctes, chacune ayant un rôle et une chronologie spécifique [31].

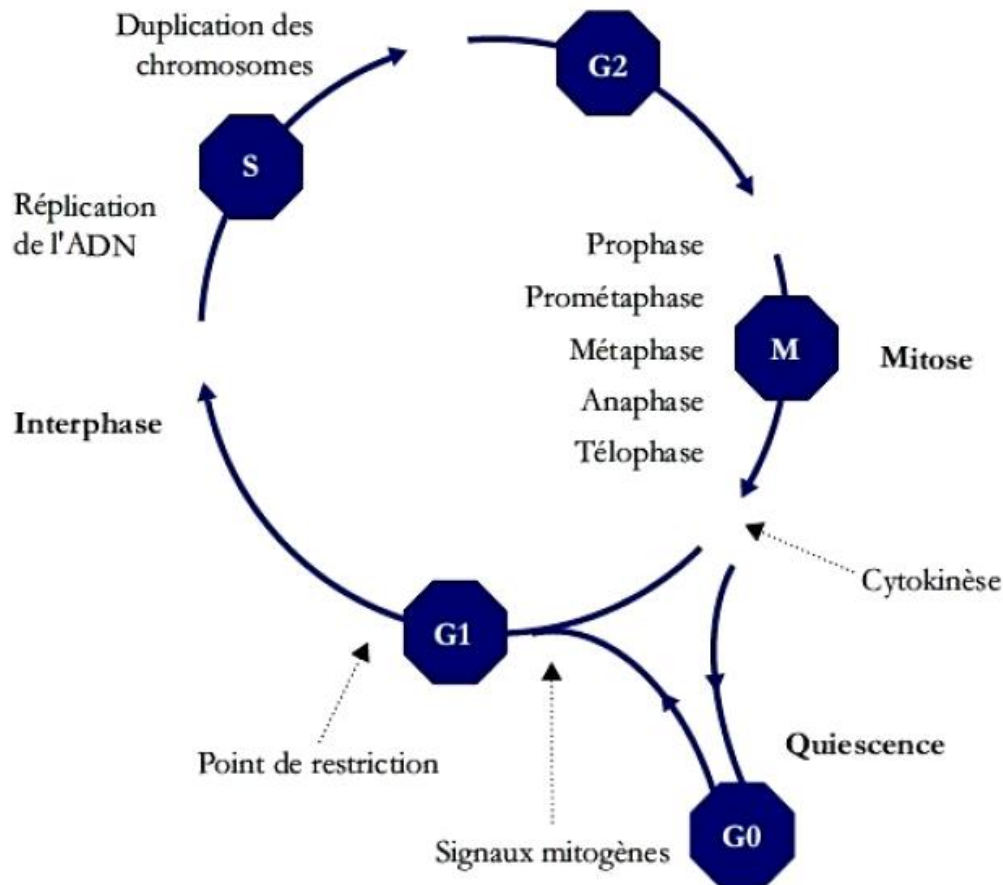
Le contrôle du cycle cellulaire est d'une importance capitale dans l'oncogenèse, qui s'accompagne d'une perturbation de la régulation normale du cycle [32]. On suppose que les cellules cancéreuses subissent une progression incontrôlée du cycle cellulaire et que la plupart des points de contrôle du cycle cellulaire, si ce n'est tous, doivent être défectueux pour qu'une cellule devienne cancéreuse [33].

### 5.2. Phases du cycle cellulaire

Le cycle de division cellulaire mitotique se divise en deux phases distinctes, à savoir l'interphase (G1, S, G2) et la mitose [31].

- **La phase G1** : ou phase "Gap", les cellules franchissent un point de restriction un point de non-retour à partir duquel le cycle devient irréversible. La phase G1 est la phase de croissance et de préparation, au cours de laquelle la cellule synthétise des protéines et des organites pour la division cellulaire [34].
- **La phase S** : représente la synthèse de l'ADN, durant laquelle les chromosomes se dupliquent, passant du nombre haploïde ( $n$ ) au nombre diploïde ( $2n$ ). Le brin nouvellement synthétisé est complémentaire à la matrice d'origine [35].
- **La phase G2 (Gap 2)** : G2 signifie « pause 2 », c'est le second arrêt du cycle cellulaire, est une période de préparation importante pour la division cellulaire imminente, car la cellule doit s'assurer que tout est prêt pour la mitose [35].
- **La mitose** : est une division cellulaire qui permet à une cellule mère de se scinder en deux cellules filles identique. La mitose est composée de quatre phases distinctes : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase (figure 03) [34].





**Figure 03** : Phases et évènements majeur du cycle de division cellulaire [34].

## 6. Classification des cancers

### 6.1. Classification TNM

Le TNM (Tumeur, Node, métastase) est un système de classification qui est utilisé pour évaluer la gravité et le stade d'un cancer reposant sur l'extension tumorale locale, régionale (ganglionnaire) et métastatique. Il a été établi pour permettre des comparaisons en particulier internationales [36].

Ce système repose sur l'évaluation de trois paramètres T, N, et M :

- **T (Tumeur)** : représentant l'extension locale de la tumeur primitive avec des chiffres croissants de T0 à T4.
- **N (Node)** : la présence ou l'absence d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale avec des valeurs de N0 à N3.

- **M (Métastase)** : la présence ou l'absence d'atteinte métastatique à distance avec deux valeurs M0 et M1 [37].

On peut regrouper les cas en stades selon le schéma habituel suivant :

*Stade I* : T1N0M0

*Stade II* : T1 N1 M0 et T2 N0 ou N1

*Stade III* : T1 N2 T2 N2 T3 N0 ou N1 ou N2

*Stade IV* : T4 et/ou N3 et/ou M positif [36].

## **7. Différents types de cancer**

La classification histologique des cancers se base sur l'analyse microscopique des tissus tumoraux. Il existe de nombreux types de cancers qui peuvent être classés en fonction de leur origine et de leur aspect histologique, ces types sont résumés dans le Tableau 01 [38].

**Tableau 01** : Les différents types de cancer selon la classification histologique [38].

<i>Nature</i>	<i>Principaux types de cancers</i>	<i>Tissu d'origine de la tumeur</i>	<i>Localisations</i>
<i>Maligne</i>	<b>Carcinomes épidermoïdes</b>	Epithélium malpighien (Peau, muqueuse, épiderme).	Peau, voies digestives, poumon, sphère ORL (larynx, pharynx, cavité buccale), col utérin
	<b>Adénocarcinome</b>	Epithélium (tissu de recouvrement des glandes)	Sein, foie, rein, prostate, ovaire, thyroïde, colon, estomac, glandes, salivaire, poumon
	<b>Sarcomes</b>	Se développent à partir des tissus conjonctifs du corps.	Os, cartilage, vaisseaux sanguins, tissu graisseux
	<b>Leucémies</b>	Cellule de moelle osseuse (blastés).	Sang
	<b>Lymphome de Hodgkin</b>	Lymphocytes B ou T, cancer Caractériser par la présence de grosses cellules atypiques	Ganglions, rate
	<b>Lymphome non Hodgkinien</b>	Lymphocyte B ou T	Ganglions, voie digestive, peau, cerveau, os, organes génitaux, Poumon

## 8. Type de traitement

Il existe plusieurs types de traitements pour le cancer, et le choix du traitement dépendra du type de cancer, du stade de la maladie et d'autres facteurs individuels. Les principaux types de traitements sont les suivants [39] :

### 8.1. La chirurgie

Lorsqu'une tumeur est située à un endroit précis du corps, la chirurgie est souvent le premier traitement utilisé par un oncologue. Cette chirurgie consiste à enlever presque toutes les cellules cancéreuses. Pour augmenter l'efficacité de la chirurgie et assurer l'ablation complète de la tumeur, la chirurgie est souvent associée à un autre traitement, comme la radiothérapie ou la chimiothérapie. L'un des inconvénients de la chirurgie est la douleur. De plus, cette technique est moins applicable lorsque le cancer est devenu agressif. En effet, les procédures chirurgicales locales ne permettent pas de retirer les cellules cancéreuses qui auraient pu atteindre d'autres organes sous forme de métastases [40].

### 8.2. L'immunothérapie

L'immunothérapie est une méthode de traitement qui cherche à renforcer la capacité naturelle du système immunitaire pour combattre diverses maladies, y compris le cancer. L'objectif de l'immunothérapie anticancéreuse est de stimuler le système immunitaire du patient pour cibler sélectivement la tumeur et lutter sans causer de dommages, les principales stratégies utilisées ont pour objectif de fournir des effecteurs anti-tumoraux (anticorps, lymphocytes T, cellules dendritiques...) aux patients, de les immuniser activement contre leurs tumeurs en stimulant leurs réponses immunitaires anti tumorales [41].

### 8.3. Hormonothérapies

L'objectif de l'hormonothérapie, qu'elle soit utilisée en combinaison avec d'autres traitements comme la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie, ou en tant que traitement autonome, est d'inhiber l'activité hormonale qui maintient la survie et la prolifération des cellules cancéreuses qui se développent dans ces tissus [42].

### 8.4. La radiothérapie

La radiothérapie est plus souvent associée à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie. Les rayonnements ionisants agissent sur les molécules qui composent le noyau de la cellule,

notamment la molécule d'ADN. L'objectif de la radiothérapie est de délivrer le maximum de rayons à la tumeur (volume cible). L'utilisation de rayonnements ionisants est capable de détruire les cellules cancéreuses et d'empêcher leur prolifération avec un minimum d'effets secondaires nocifs sur les tissus sains. La radiothérapie utilise trois techniques :

Radiothérapie percutanée, curiethérapie et radiothérapie métabolique [43].

### **8.5. La chimiothérapie**

La chimiothérapie anticancéreuse est apparue comme un moyen de traiter les maladies systémiques. Elle repose sur l'administration de médicaments anticancéreux, également appelés cytotoxiques, qui agissent en éliminant les cellules cancéreuses. Bien que cette thérapie soit bénéfique pour améliorer la qualité de vie des patients, elle peut entraîner des effets secondaires indésirables, certains étant graves et pouvant entraîner la morbidité et la mortalité des patients. Par conséquent, il est important de surveiller de près les patients sous chimiothérapie pour prévenir ou traiter les effets secondaires [44].

### **8.6. La thérapie ciblée**

La thérapie moléculaire ciblée fait référence à l'utilisation de médicaments ou d'autres substances qui ciblent des molécules spécifiques. Ces traitements peuvent avoir une action directe sur les cellules cancéreuses en inhibant leur prolifération, leur différenciation et leur migration. En plus d'agir sur les cellules cancéreuses, les médicaments ciblés peuvent modifier le microenvironnement de la tumeur, notamment en impactant les vaisseaux sanguins locaux et les cellules immunitaires. Cette modification peut empêcher la croissance tumorale et améliorer la surveillance et l'action du système immunitaires. Les anticorps monoclonaux et d'autres petites molécules sont couramment utilisés dans ces thérapies ciblées [45].

## Chapitre 2

- *Toxicité de la chimiothérapie*

## **1. Définition**

La chimiothérapie fait appel à des médicaments qui visent à empêcher la multiplication des cellules cancéreuses ou les détruire dans l'organisme. Son objectif est d'inhiber la croissance de la maladie et d'induire une régression de la tumeur cancéreuse, ce qui peut se traduire par une rémission partielle allant de quelques mois à plusieurs années.

La chimiothérapie se propage dans tout le corps en circulant à travers les vaisseaux sanguins. Plus du tiers des personnes atteintes de cancer peuvent bénéficier d'une rémission complète et d'une éventuelle guérison de leur maladie. Certains cancers tels que la maladie de Hodgkin, la leucémie, les lymphomes, le choriocarcinome, les tumeurs testiculaires et certains sarcomes peuvent être guéris grâce à la chimiothérapie. D'autres cancers considérés autrefois comme incurables, comme le cancer du sein, répondent très bien au traitement par chimiothérapie, surtout lorsqu'il est administré précocement dans le processus de la maladie. Il est possible d'associer ce traitement à d'autres thérapies afin d'optimiser son efficacité [46].

## **2. Les types de la chimiothérapie**

### **2.1. La chimiothérapie néoadjuvante**

La chimiothérapie néoadjuvante est appelée chimiothérapie d'induction. Il est utilisé avant le traitement local définitif de la tumeur afin de réduire la taille de la tumeur primitive et, d'autre part, d'éliminer éventuellement les micro-métastases déjà existantes. La réduction de la taille de la tumeur primaire augmente les chances de résection chirurgicale complète, et dans les cas où la préservation des organes est nécessaire. Ainsi, selon les situations, la chimiothérapie néoadjuvante peut remplacer partiellement ou totalement la chimiothérapie adjuvante postopératoire [47].

### **2.2. La chimiothérapie adjuvante**

Le mot adjuvant est utilisé couramment en oncologie et signifie un ajout au traitement définitif [48]. En fonction du type de tumeur, dans le cadre d'un traitement adjuvant, la chimiothérapie est ajoutée après avoir contrôlé la tumeur primaire, par exemple par la chirurgie ou la radiothérapie, dans le but d'éradiquer toutes les cellules tumorales qui auraient pu s'échapper de la tumeur primaire et qui pourraient se régénérer pour former des métastases à l'avenir. Dans ce cas, l'objectif est d'augmenter le nombre de patients guéris [49].

### **2.3. Chimiothérapie palliative**

Définie comme une chimiothérapie dans un cadre non curatif afin d'optimiser le contrôle des symptômes, d'améliorer la qualité de vie et dans l'idéal d'améliorer la survie. Il est prouvé que la chimiothérapie palliative a un rôle établi et permet d'atteindre efficacement pour certains patients atteints de diverses tumeurs solides métastatiques.

Par exemple la chimiothérapie peut soulager la douleur, la fonction physique et la longévité chez les patients atteints d'un cancer du pancréas avancé, tout en ralentissant la perte d'appétit et l'apparition de symptômes gênants comme la dyspnée et la constipation [50].

### **2.4. La chimiothérapie curative**

La chimiothérapie curative est une chimiothérapie administrée dans le but d'obtenir une rémission complète et de prévenir la récurrence du cancer. Dans le cas d'un lymphome de Hodgkin, du cancer du testicule et de la leucémie lymphocytaire aiguë nouvellement diagnostiqués, le terme de chimiothérapie curative reflète précisément le résultat attendu, c'est-à-dire la guérison, et la raison de son utilisation. Cette caractérisation englobe l'utilisation de la chimiothérapie en tant que chimiothérapie adjuvante après chirurgie pour un cancer du sein, un cancer colorectal ou un cancer du poumon localisé [51].

### **2.5. La polychimiothérapie**

Dans la plupart de temps, l'utilisation d'un seul médicament anti cancéreux n'est pas suffisante pour obtenir une guérison ou même une réponse clinique de longue durée. L'apparition rapide de résistances entraîne un échec du traitement. La polychimiothérapie consiste à utiliser plusieurs drogues en association pour contourner les problèmes de résistance spontanée et de résistance acquise de la tumeur ; elle repose sur la recherche d'un meilleur index thérapeutique [52].

La poly chimiothérapie est basé sur :

- L'utilisation de molécules ayant de mécanismes d'action différents.
- Une réelle synergie entre deux familles thérapeutiques.
- En outre, des toxicités différentes permettant d'augmenter la dose d'intensité du traitement anti cancéreux sans augmenter les effets toxiques [52].



### 3. Agents de la chimiothérapie

Les agents chimiothérapeutiques sont classés en différentes catégories en fonction de leur mode d'action [53].

#### 3.1. Agents alkylants

Les agents alkylants sont des médicaments réactifs sur le plan chimique qui agissent directement sur l'ADN. Après leur métabolisation et la formation d'ions carbonium très réactifs, ils établissent des liaisons covalentes avec les acides nucléiques. La plupart de ces agents sont appelés bi-alkylants car ils possèdent deux groupes alkyles qui leur permettent de former une liaison entre deux acides nucléiques. Ces liaisons altèrent la transcription et la réplication de l'ADN, entraînant des substitutions de bases, des excisions de bases et des ruptures dans la chaîne d'ADN. Les agents alkylants se divisent principalement en trois familles : les moutardes azotées, les nitrosourées et les sels de platine. Ces derniers créent des ponts intracaténaux dans l'ADN. D'autres agents tels que la dacarbazine, le témozolomide et la trabectedine sont également classés parmi les agents alkylants [54].

#### 3.2. Agents Antimétabolites

Ce sont des analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Ils peuvent substituer ces bases ou bloquer les enzymes essentielles impliquées dans la synthèse des acides nucléiques. Les antimétabolites sont plus efficaces contre les tumeurs à forte croissance, en particulier pendant la phase S. Ils comportent des antagonistes pyrimidiques (5-Fluorouracil, gemcitabine), des antagonistes puriques, des antagonistes foliques tels que le méthotrexate.

En général, les antimétabolites ne sont pas mutagènes et présentent un plateau dans leur effet cytotoxique, et nécessitent une conversion enzymatique en une forme active [55,56].

#### 3.3. Poisons du fuseau mitotique

Les poisons du fuseau ont en commun de se lier à la tubuline qui entre dans la composition du fuseau mitotique et qui joue un rôle important dans le maintien du cytosquelette. Ils agissent ainsi au moment de la mitose et entraînent la mort de la cellule [57]. Les poisons du fuseau mitotique peuvent agir de différentes manières, certains poisons empêchent la polymérisation des microtubules. Il s'agit des agents dérivés de la pervenche tels que la vinblastine (Velbé), la vinorelbine (Navelbine) ou plus récemment la vinflunine (Javlor) qui empêchent la formation normale du fuseau de division mitotique, d'où une mort

cellulaire. D'autres poisons empêchent la dépolymérisation des microtubules, ces composés sont des dérivés de l'if. Ils se fixent sur la sous-unité bêta de la tubuline dans les microtubules bloquant ainsi leur dépolymérisation et créant des paquets de microtubules. Ils sont représentés par la classe des taxanes. Ils comptent le paclitaxel (Taxol), le docetaxel (Taxotèr) [55].

### **3.4. Les intercalants**

Les agents intercalants sont des molécules qui possèdent plusieurs noyaux aromatiques. Leur mode d'action consiste à interagir directement avec l'ADN, ils s'intercalent entre les molécules d'ADN, ce qui perturbe sa structure, sa réplication et sa transcription.

Parmi les dérivés les plus utilisés : les anthracyclines, les premières anthracyclines étaient des antibiotiques produits par des micro-organismes tels que les streptomycètes. Les premiers composés de ce type ont été la daunorubicine et la doxorubicine. Ces agents provoquent probablement la mort cellulaire par divers mécanismes : génération de radicaux libres, qui peuvent causer des dommages oxydatifs aux protéines cellulaires. La doxorubicine est également capable de s'intercaler dans l'ADN et de bloquer la progression des ADN et ARN polymérase, inhibant ainsi les processus de réplication et de transcription de l'ADN [58].

### **3.5. Les inhibiteurs de topoisomérase**

Les topoisomérases sont un groupe d'enzymes qui contrôlent la structure tridimensionnelle de l'ADN. Elles permettent le passage des brins de l'ADN lors de la réplication et de la transcription, par clivage suivi d'une relégation.

- La topoisomérase de type I est une protéine monomérique que l'on trouve dans les cellules de mammifères. Cette enzyme se lie préférentiellement à l'ADN et provoque une cassure de l'ADN sur un seul brin, ce qui permet au brin non cassé de passer à travers l'encoche. On a constaté que les niveaux de topoisomérase I étaient élevés dans plusieurs types de tumeurs. Les inhibiteurs de la topoisomérase de type I comprennent le topotécan et l'irinotécan. Ces agents sont actifs dans le cancer colorectal et de l'ovaire.

- La topoisomérase II existe sous la forme de deux isoenzymes dimériques, a et b. Ces enzymes se lient de manière covalente aux brins complémentaires de l'ADN, clivant les deux brins. Et permettant à un second brin d'ADN de passer. Les inhibiteurs de topoisomérase de type II stabilisent ce complexe clivable, maintenant ainsi les ruptures de brins. Les

épipodophyllotoxines (par exemple l'étoposide, le téniposide) sont les principaux inhibiteurs de la topoisomérase de type II [58].

La figure ci-dessus représente les sites d'action des agents chimiothérapeutiques sur le cycle d'ADN.

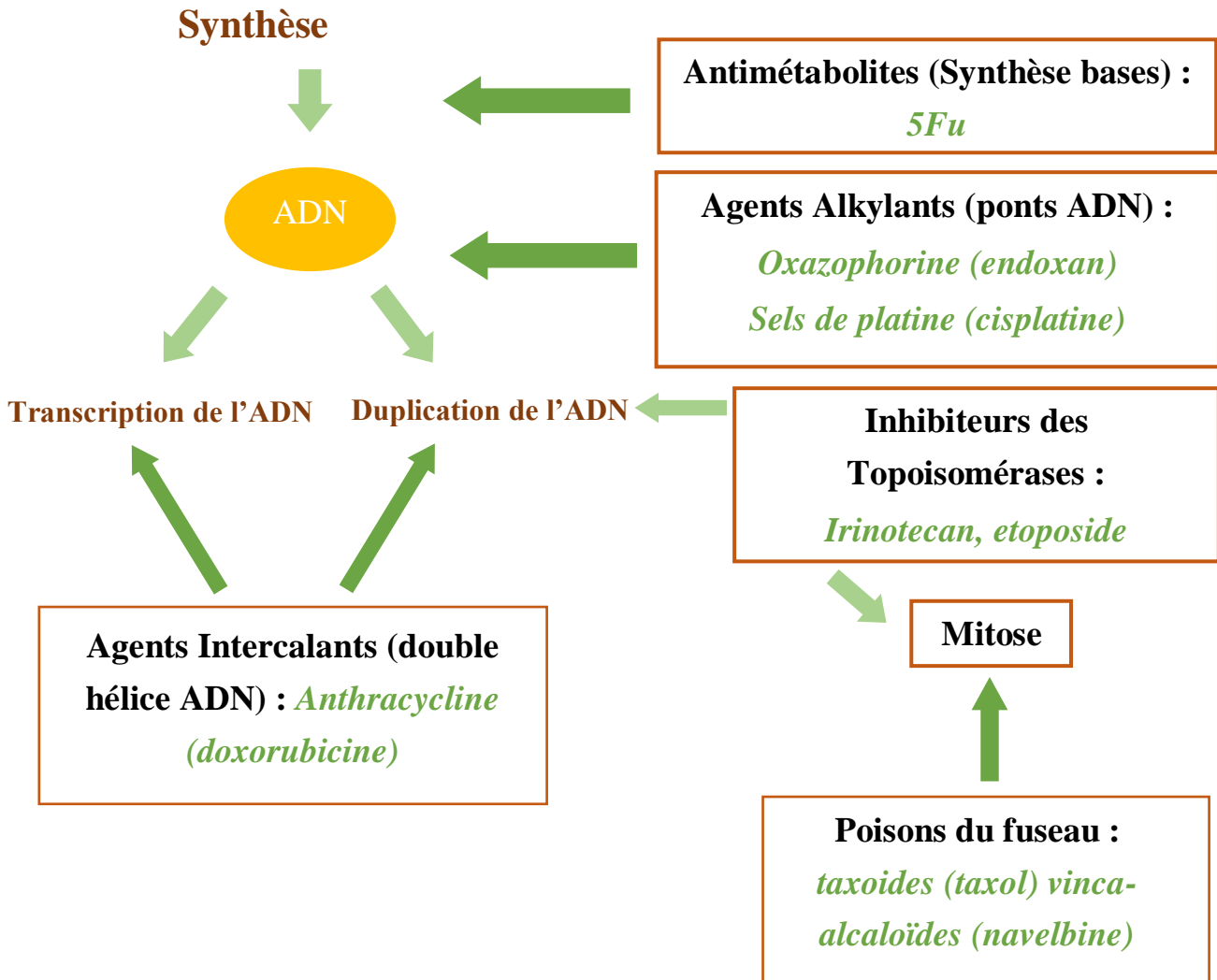


Figure 04 : Sites d'action cellulaire.

#### 4. L'action d'une chimiothérapie

L'objectif de la chimiothérapie consiste à éliminer les cellules cancéreuses dans le corps en les détruisant directement ou en entravant leur division. L'ADN est présent dans le noyau de toutes les cellules, qu'elles soient saines ou cancéreuses, et c'est crucial pour leur survie. Pour se reproduire, une cellule copie son ADN et le partage entre deux nouvelles

cellules. Même si les composés chimiothérapeutiques pénètrent dans les cellules cancéreuses, ils ont également un impact sur les cellules saines en s'attachant à l'ADN et en provoquant des dommages. Cela conduit à la mort cellulaire et empêche la croissance. Les cellules cancéreuses sont principalement ciblées par la chimiothérapie en raison de leur taux de reproduction rapide par rapport aux cellules saines [59].

## **5. Choix du traitement**

Le choix du traitement de la chimiothérapie dépend de plusieurs facteurs, notamment le type et le stade du cancer, l'âge, la localisation de la tumeur, l'état de santé du patient et les effets secondaires potentiels du traitement.

Des études scientifiques sont menées pour évaluer de nouveaux traitements ou des combinaisons de traitements. Ces études démontrent qu'il existe un traitement standard qui présente plus d'avantages par rapport aux autres dans une situation donnée, ce qui en fait le traitement de référence. Ce traitement standard est systématiquement proposé dans cette situation, mais il peut arriver que le médecin ne puisse pas l'administrer en raison de facteurs particuliers liés au patient ou à sa maladie. Dans ce cas, le médecin propose un ou plusieurs traitements mieux adaptés à la situation, en collaboration avec une équipe pluridisciplinaire composée de professionnels de la santé tels qu'un chirurgien, un oncologue médical et un oncologue radiothérapeute. Le choix des traitements est déterminé en concertation avec le patient, sur la base de l'avis rendu par ces professionnels, et est consigné dans un Programme Personnalisé de Soins (PPS) remis au patient. Cela garantit que la personne malade bénéficie de toutes les ressources médicales appropriées. Il est recommandé de traiter un cancer dans un établissement spécialisé faisant partie d'un réseau de cancérologie et disposant d'équipes pluridisciplinaires [59].

## **6. Mode d'administration de la chimiothérapie**

La façon d'administrer des médicaments de chimiothérapie varie en fonction des médicaments utilisés, de la fréquence et de la durée du traitement. L'équipe médicale adapte le mode d'administration en fonction de chaque personne malade et de la nature du médicament [60].

### **6.1. Voie orale**

Certains traitements contre le cancer peuvent se prendre sous la forme de comprimés dragées, capsules ou suspensions par voie orale. Les médicaments de chimiothérapie doivent être absorbés dans la circulation systémique pour exercer l'effet pharmacologique anticipé. Dans une large mesure, l'absorption dépend des caractéristiques physiques du médicament (par exemple, la taille de la molécule, la tendance lipophile, la présence ou l'absence de charges électroniques). L'interaction avec les enzymes du tractus gastro-intestinal ou du foie peut conduire à l'activation ou à l'inactivation du médicament qui parvient par le sang à la tumeur ou aux métastases. La nécessité d'une évaluation fréquente de l'efficacité et des effets indésirables est évidente pour tous les patients traités par chimiothérapie orale [61].

### **6.2. Voie intraveineuse**

La voie intraveineuse (IV) est la plus fréquente et permet en théorie une distribution optimale des molécules anticancéreuses sans les aléas de l'absorption digestive et de la résorption des injections intramusculaire, la voie intraveineuse est la seule qui permette la réalisation de chimiothérapies intensives et l'administration de molécules en fonction des rythmes biologiques (chronothérapie). L'administration par voie IV doit être la plus stricte possible afin d'éviter une extravasation aux conséquences souvent graves. Le temps de perfusion va de quelques minutes (injection de l'anticancéreux dans la tubulure d'une perfusion) à plusieurs jours (utilisation de pompes).

Enfin l'abord de la voie IV peut être périphérique (cathéter court ou épicroténienne) ou central (cathéter central, chambre implantable ou pompe implantable) [62].

### **6.3. Voie intramusculaire**

Il est possible d'administrer certains médicaments de chimiothérapie par injection intramusculaire pour le traitement du cancer. Cependant, cette procédure peut être douloureuse pour le patient. Afin de minimiser la douleur, le médecin peut recommander l'application d'une crème anesthésique locale sur la zone d'injection environ une à deux heures avant l'injection. Si une douleur persiste au site d'injection, un massage doux peut être réalisé sur la zone affectée. En cas d'apparition d'une ecchymose, des compresses alcoolisées ou une pommade anti-inflammatoire appropriée peuvent être utilisées pour soulager l'inconfort. Il est important de suivre les recommandations du médecin pour minimiser les effets secondaires et assurer le meilleur traitement possible pour le patient [63].

### **6.4. Les autres voies d'administration de la chimiothérapie**

Dans certains cas, la chimiothérapie est administrée directement dans la tumeur ou dans une cavité de l'organisme où les cellules cancéreuses se sont développées. Ainsi, lorsque des cellules cancéreuses sont propagées dans la cavité abdominale, il est possible d'administrer la chimiothérapie directement dans la cavité péritonéale (on parle d'injection intrapéritonéale). La chimiothérapie est également injectable dans une artère (injection intra-artérielle), dans la plèvre (on parle d'injection intra pleurale) ou dans le liquide céphalorachidien (on parle d'injection intrathécale). Ces voies d'administration nécessitent une hospitalisation. Une anesthésie locale est proposée si nécessaire [59].

## **7. Le déroulement d'une chimiothérapie**

La chimiothérapie est un traitement planifié avec soin, suivant un protocole établi par l'équipe médicale, et qui débute après un bilan pré-thérapeutique pour confirmer sa nécessité et évaluer la tolérance du patient [59].

La durée totale du traitement varie selon les protocoles, généralement entre 3 et 6 mois. Le nombre de cures et l'intervalle entre chaque administration de médicament dépendent également du protocole, pouvant aller de 1 à 4 semaines. Le traitement peut également être modifié en cours de prise en charge en fonction de son efficacité et de l'évolution de l'état de santé du patient [64].

Pour la première cure de chimiothérapie, une courte période de surveillance en hospitalisation peut être nécessaire pour surveiller les réactions éventuelles aux produits. Par la suite, plus de 70 % des cures sont réalisées en ambulatoire, où le patient se rend à l'hôpital ou à la clinique pour recevoir son traitement de chimiothérapie et peut rentrer chez lui le jour même. Dans certaines situations, une hospitalisation à domicile peut être envisagée, avec l'administration du traitement assurée par une infirmière spécialisée, un kinésithérapeute ou une diététicienne, selon les besoins [64].

## **8. Toxicité de la chimiothérapie**

La chimiothérapie anticancéreuse présente de nombreuses toxicités, qui se répartissent en deux catégories principales. Les toxicités aiguës sont très fréquentes, le plus souvent d'un médicament à l'autre. La toxicité chronique, à l'inverse, est le plus souvent spécifique à une famille thérapeutique [65].

**8.1. La toxicité aiguë****a) Toxicité digestive**

Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus courants de la chimiothérapie comprennent les nausées, les vomissements, la diarrhée, la constipation, la mucite (inflammation de la muqueuse de la bouche et de la gorge) et la perte d'appétit. Ces effets secondaires peuvent varier selon le type de chimiothérapie administrée, la dose utilisée et la durée du traitement.

Les nausées et les vomissements sont des symptômes fréquents qui peuvent être causés par divers facteurs. Ces symptômes sont liés à la physiopathologie de nombreux neurotransmetteurs, tel que la sérotonine, la dopamine. Le risque émétique de chaque médicament est évalué en fonction de trois niveaux : fort, modéré et faible [66]. Pour atténuer les principaux effets secondaires de la chimiothérapie, les nausées, les vomissements et les symptômes connexes sont souvent traités. Ces effets secondaires peuvent survenir à différentes phases de la chimiothérapie, y compris les nausée et vomissement induits par la chimiothérapie (NVCi) anticipés qui surviennent dans les 24 à 48 heures qui précèdent l'administration de la chimiothérapie. Les NVIC aigus qui surviennent dans les 24 heures suivant la chimiothérapie, les NVIC retardés, qui surviennent plus de 24 heures après l'administration de la chimiothérapie peuvent persister jusqu'à une semaine. Classiquement l'agent le plus émétogène est le cisplatine, qui à des doses de 50 mg/m<sup>2</sup> ou plus, induit nausées et vomissements chez plus de 90 % des patients qui ne reçoivent pas d'antiémétiques prophylactiques. D'autres agents tels que le méthotrexate, la doxorubicine, la chlorméthine, le 5-FU, le cyclophosphamide et le carboplatine ont un potentiel émétogène modérément élevé [67].

**b) Toxicité hématologique**

La chimiothérapie peut entraîner une toxicité hématologique, qui est un effet secondaire majeur. Cette toxicité peut entraîner une diminution de la production de globules rouges essentiels (anémie), de globules blancs (neutropénie ou granulocytopenie) et de plaquettes (thrombocytopenie), affectant finalement le pronostic du patient. Malheureusement, ces complications entraînent souvent des réductions de dose et des retards de traitement, ce qui peut avoir un impact significatif sur les résultats cliniques, y compris la mortalité. Alors que des études ont indiqué que la toxicité hématologique de la chimiothérapie dépend du médicament et de la posologie. Les anthracyclines, par exemple peuvent provoquer une dépression médullaire sévère mais réversible en quelques semaines. Fait intéressant, 40 %

des patients recevant une chimiothérapie à haute dose ne présentent pas de suppression osseuse ni de leucopénie [68].

L'anémie liée à la chimiothérapie est une complication insidieuse du traitement tardif qui devient cliniquement significative lorsque des combinaisons de médicaments sont administrées. L'utilisation de l'époétine est recommandée chez les patients souffrant d'anémie associée à la chimiothérapie [69].

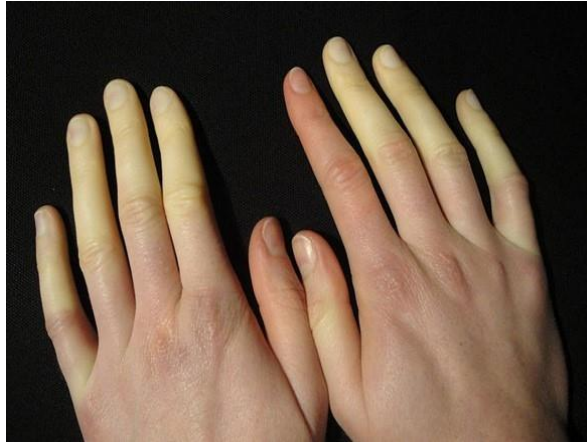
### c) Toxicité cutanée muqueuse et des phanères

De nombreux médicaments utilisés ont des effets secondaires cutanés caractéristiques qui vont des effets relativement courants, tels que l'alopécie, la stomatite et l'hyperpigmentation [70]. En particulier l'alopécie est un des effets secondaires des chimiothérapies les plus redoutés par les femmes atteintes d'un cancer du sein [71]. Les chimiothérapies, par les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine) ou les taxanes (docétaxel, paclitaxel) sont de grandes pourvoyeuses d'alopécie et de modifications des cheveux. La toxicité des molécules chimiques affecte les cellules du bulbe pileaire pendant leur phase de renouvellement. Le cuir chevelu possède un réseau vasculaire très développé, ce qui facilite la pénétration des molécules dans les follicules pileux, situés dans la matrice du bulbe pileaire où une activité mitotique intense se déroule. Par conséquent, les cheveux, les poils (y compris les cils et les sourcils) sont parmi les premiers à être affectés et à tomber [72]. Il existe des effets



plus inhabituels, tels que l'augmentation des radiations et les phénomènes de rappel, la photosensibilité et les réactions d'hypersensibilité, en outre, il existe quelques complications rares comme la sclérose diffuse des mains et des pieds et le phénomène de Raynaud, qui sont présente dans les figures 05 et 06.





**Figure 05 :** Syndrome main-pied [73].

**Figure 06 :** Phénomène de Raynaud [74].

#### **d) Toxicité neurologique**

La majorité des agents anticancéreux, cytotoxiques ont tendance à affecter plus fréquemment le système nerveux périphérique, en particulier en causant des neuropathies périphériques qui peuvent entraîner des douleurs et des déficits neurologiques, plutôt que le système nerveux central. La présence de polyneuropathies chez les patients sous traitement anticancéreux est une source courante de détérioration de la qualité de vie et limite parfois l'utilisation de certains traitements [75].

Les agents de chimiothérapie les plus couramment impliqués sont les taxanes (paclitaxel, docetaxel), les vinca-alcaloïdes (vincristine), les dérivés de platine (cisplatine et carboplatine)

La vincristine, un alcaloïde extrait de la pervenche, est connue pour sa neurotoxicité depuis plus de deux décennies. Elle est souvent utilisée dans le traitement des hémopathies, mais sa toxicité périphérique en limite l'utilisation. Les autres alcaloïdes tels que la vinblastine et la vindésine ont une toxicité périphérique moins importante et n'entraînent que des paresthésies et une aréflexie sans déficit moteur. La neurotoxicité de la vincristine est plus fréquente chez les adultes et est favorisée par une atteinte neurogène préexistante. Les symptômes incluent des paresthésies des extrémités (doigts et orteils) ainsi que de la région péri-buccale ou de la face, des dysesthésies, des douleurs neurogènes et des troubles du transit. La récupération neurologique peut prendre plusieurs mois et la récupération motrice est souvent incomplète [76].

Bien que le système nerveux central soit protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE) et présente un taux de division cellulaire très faible, il est néanmoins à risque de

développer des toxicités suite à l'administration de chimiothérapies. La toxicité peut résulter des dégâts au niveau cérébrale par différents agents telle que le méthotrexate, cisplatine, Corticostéroïdes, 5-fluoro-uracile [75].

#### **e) Toxicité rénale**

La toxicité rénale des agents anticancéreux les plus fréquemment utilisés, sont les sels de platine, le méthotrexate et la gemcitabine. La néphrotoxicité des agents anticancéreux se présente souvent sous la forme d'une insuffisance rénale aigüe (nécrose tubulaire aigüe, néphrite interstitielle aigüe) [77]. Elle caractérisée par une élévation rapide de la créatininémie. L'IRA peut survenir au bout d'une semaine ou plus, particulièrement si le patient a continué le traitement après le début des symptômes [78]. D'autres manifestations plus subtiles (troubles acido-basiques, troubles hydro électrolytiques, anomalies du sédiment urinaire), sont parfois méconnus ce qui rend l'incidence de la néphrotoxicité des agents anticancéreux difficile à déterminer [77].

### **8.2. La toxicité chronique**

#### **a) Toxicité hépatique**

La toxicité hépatique est une complication courante de la chimiothérapie, en particulier chez les patients qui reçoivent des médicaments métabolisés par le foie. Les cellules hépatiques peuvent être endommagées par les produits chimiques présents dans les médicaments de chimiothérapie, ce qui peut entraîner une élévation des enzymes hépatiques et des symptômes.

La stéatose hépatique non alcoolique ou NASH, peuvent être causés par des médicaments cytotoxiques, est une maladie hépatique caractérisée par une accumulation excessive de graisse dans le foie [79], elle peut être causée par des médicaments cytotoxiques telle que le méthotrexate, il manifeste fréquemment une toxicité hépatique avec élévation des transaminases (cytolyse) le plus souvent réversible, en cas de traitement prolongé, d'utilisation de fortes doses ou d'irradiation du foie, il peut y avoir le développement d'une hépatite chronique, voire d'une fibrose ou d'une cirrhose. De plus, 5fluorouracile a été associé à une stéatose hépatique secondaire aux traitements chimiothérapeutiques.

Il peut être complexe d'établir un diagnostic de toxicité hépatique en raison de la variabilité de ses manifestations. Dans la majorité des situations, la toxicité résulte d'un

mécanisme idiosyncratique, c'est-à-dire qu'elle n'est pas corrélée à la dose administrée ou à la voie d'administration [80].

### **b) Toxicité cardiaque**

La toxicité cardiovasculaire reste une complication grave des traitements anticancéreux, principalement causée par l'utilisation d'agents tels que les anthracyclines et les agents alkylants [81]. Cette toxicité se manifeste principalement par l'insuffisance cardiaque, ainsi que par d'autres troubles tels que l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle, les troubles du rythme cardiaque, les troubles conductifs de haut degré, les péricardites, les myocardites et les manifestations thromboemboliques [82]. Ces complications peuvent s'installer de façon aiguë, subaiguë ou chronique. La forme aiguë se produit immédiatement après l'administration de la chimiothérapie, généralement dans les heures ou la première semaine qui suit. La forme subaiguë, également appelée forme chronique à début précoce, se développe dans l'année suivant le traitement. La forme chronique ou tardive survient à distance, typiquement 10 à 20 ans après le traitement [81]. Selon l'agent de chimiothérapie utilisé, elles peuvent être doses dépendantes ou doses indépendantes, réversibles ou irréversibles [82].

### **c) La toxicité pulmonaire**

De nombreux agents chimiothérapeutiques peuvent provoquer une toxicité pulmonaire tels que la bléomycine, les agents alkylants et les nitrosurées, consiste généralement en des lésions du parenchyme pulmonaire ("pneumonie" ou maladie pulmonaire interstitielle). Cette lésion pulmonaire peut être grave, entraînant parfois une insuffisance respiratoire progressive et une pneumonie interstitielle mortelle [83].

Des lésions peuvent survenir quelques heures à quelques semaines après l'administration de taxane. Elle est connue sous le nom de réaction d'hypersensibilité retardée et elle survient chez moins de 5 % des patients exposés à des doses standard de taxanes. Des doses plus élevées de paclitaxel ou de docétaxel sont plus courantes.

Certaines données suggèrent une incidence plus élevée de toxicité pulmonaire avec une administration hebdomadaire par rapport à une administration toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire préexistante lorsqu'elle est associée à d'autres agents cytotoxiques tels que la gemcitabine [84].

### **d) Toxicité gonadique**

La toxicité ovarienne de la chimiothérapie peut varier en fonction du type de médicament cytotoxique utilisé et de la dose cumulée administrée. Les médicaments alkylants sont le groupe de médicaments cytostatiques qui entraînent le plus fréquemment des lésions irréversibles des gonades.

La toxicité directe de la chimiothérapie sur les follicules en croissance avec des perturbations associées de la maturation folliculaire explique l'apparition rapide de l'aménorrhée après l'initiation de l'aménorrhée initiale induite par la chimiothérapie chez les jeunes filles déjà menstruées. Dans le même temps, ces traitements entraînent une atrophie des follicules primordiaux (follicules de réserve), entraînant une perte de follicules et une insuffisance ovarienne prématurée ultérieure (arrêt complet et éventuel des menstruations).

La chimiothérapie peut être génotoxique pour les ovocytes en croissance, entraînant un risque de tératogénicité. Cela nécessite l'utilisation d'une contraception efficace pendant au moins 6 mois après la chimiothérapie chez les jeunes filles sexuellement actives [85].

La toxicité testiculaire de la chimiothérapie est causée par l'action non spécifique des médicaments de chimiothérapie sur toutes les cellules en renouvellement rapide. Cela entraîne des altérations de la spermatogenèse, principalement par la destruction des spermatogonies (cellules souches germinales) et des spermatocytes (cellules en cours de différenciation entrées en méiose). Les effets néfastes sur les gonades ont été principalement étudiés chez les adultes atteints de lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens ou de tumeurs germinales testiculaires. Des études ont démontré qu'une récupération de la spermatogenèse est possible même en cas d'atteinte majeure immédiatement après le traitement, et cette récupération peut se produire jusqu'à 5 ans après la fin du traitement [85].

## Chapitre 3

- Toxicité des thérapies ciblées

## **1. Définition**

La thérapie ciblée est définie par l'INCa comme « un médicament ou une substance bloquant la croissance et la propagation du cancer en interférant avec des molécules spécifiques impliquées dans la croissance et la progression tumorales » [86].

Contrairement à la CT conventionnelle, les TC sont des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires, de type récepteur, gènes ou des protéines qui jouent un rôle dans la cancérisation et la progression tumorale (prolifération, migration, angiogenèse) [87]. Parmi elles, on trouve des substances qui agissent à l'extérieur de la cellule cancéreuse sont des anticorps monoclonaux et d'autres qui agissent au sein même de la cellule des inhibiteurs de tyrosine kinase. Leur mécanisme d'action, de même que leur mode d'administration simplifié et leur profil d'effets secondaires en fait des thérapies rapidement adoptées [88].

## **2. Administration des thérapies ciblées**

La plupart des médicaments à petite molécule sont généralement disponibles sous forme de comprimés ou de capsules, tandis que la majorité des anticorps monoclonaux sont administrés par voie intraveineuse. Toutefois, pour certains anticorps monoclonaux tels que le rituximab, l'injection sous-cutanée peut être utilisée si elle est compatible avec le patient, ce qui permet de réduire le temps de traitement nécessaire. Dans certaines régions éloignées, le trastuzumab peut également être administré par voie sous-cutanée pour réduire les déplacements et le temps que les patients doivent passer loin de leur domicile [89].

## **3. Classification des thérapies ciblées**

Il est possible de classifier les thérapies ciblées en différents types en fonction de leur taille (petites molécules ou biomédicaments) et du type de cible. Les petites molécules ayant une activité pharmacologique, notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), les inhibiteurs de la PI3 kinase, des MAP kinases, etc., ainsi que les anticorps monoclonaux, sont des exemples de ces types de thérapies ciblées [90].

### **3.1. Classification pharmacologique**

Les thérapies ciblées actuellement utilisées appartiennent essentiellement à deux grandes classes pharmacologiques : les anticorps monoclonaux (AcM) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ainsi que d'autres petites molécules [91].

### 3.1.1 Les anticorps monoclonaux

#### a) Définition

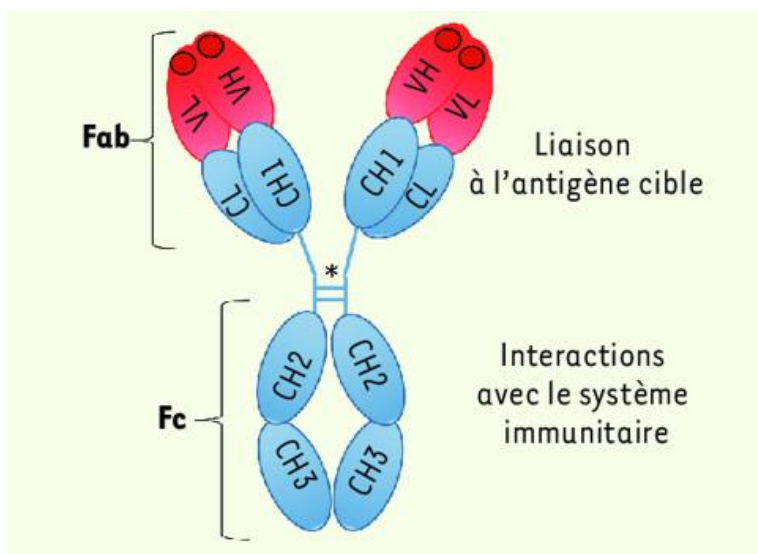
Les Ac sont de grosses molécules. Ils sont spécifiques d'une cible, mais qui ne peut être qu'extracellulaire. Ce sont des immunoglobulines-G1 pour la plupart – qui possèdent une structure et des fonctions similaires (mécanismes d'action, propriétés pharmacologiques) à celles des immunoglobulines endogènes [92].

Leur nom se termine par le suffixe « mab ». Ce sont des macromolécules administrables uniquement par voie parentérale. Il existe des Ac chimériques (murins) [“-xi-”], comme le cétuximab, des Ac humanisés (“-zu-”), comme le bévacizumab, le trastuzumab ou le pembrolizumab, et des Ac intégralement humanisés (“-mu-”), comme le panitumumab ou le ramucirumab [91].

#### b) Structure protéique des anticorps

Les anticorps sont des glycoprotéines constituées de deux types de chaînes polypeptidiques, les chaînes légères et les chaînes lourdes. Chaque immunoglobuline est formée de deux chaînes légères (L) identiques et deux chaînes lourdes identiques

Il existe quatre sous-classes d'IgG (déterminant les IgG1 & IgG4) et deux sous classes d'IgA (IgA1 et IgA2). Les chaînes légères sont constituées d'un domaine variable et d'un domaine constant, alors que les chaînes lourdes sont composées d'un domaine variable et de trois ou quatre domaines constants suivant la classe d'immunoglobuline (figure 07) [93].



**Figure 07** : Structure générale d'un anticorps monoclonal thérapeutique [94].

### 3.1.1. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

#### a) Définition

Leur nom se termine par le suffixe « -nib », sont des petites molécules administrables par voie orale, elles diffusent à travers la membrane cellulaire et ciblent la partie intracellulaire des RTK (le domaine tyrosine kinase) ou les tyrosines kinases cytoplasmiques [95].

Contrairement aux Ac monoclonaux, la majorité des ITK ne sont pas spécifiques d'une unique cible mais comportent un spectre d'inhibition plus ou moins large [96].

#### b) Structure chimique des ITKs

Les inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteurs compétitifs de l'ATP présentent une similitude structurelle avec le noyau adénine. Ils sont regroupés en trois principales familles chimiques : les benzamides (y compris les dérivés de la 2-phénylaminopyrimidine), les quinazolinamines et les dérivés carboxamides. Ces composés sont caractérisés par leur nature hétérocyclique azotée [88].

### 3.2. Classification par cibles

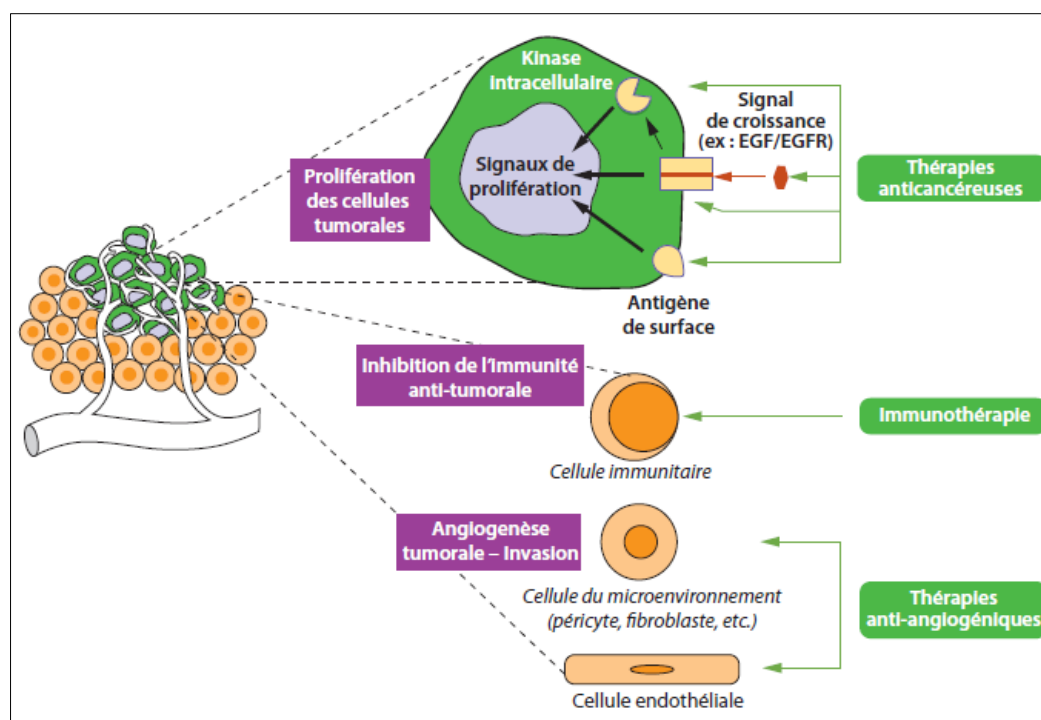
Ces nouvelles catégories de molécules ont deux cibles peuvent être des protéines impliquées dans une voie de signalisation de prolifération de la cellule tumorale (EGFR [*Epidermal Growth Factor Receptor*], mTOR, Kit, etc.) ou indirectement une voie de prolifération de cellules faisant partie de l'environnement tumoral, comme l'angiogenèse [91].

## 4. Mode d'action des thérapies ciblées

➤ **La première stratégie ciblée anticancéreuse consiste en un ciblage extracellulaire** par blocage d'un ligand ou du domaine extracellulaire d'un récepteur, ou encore par reconnaissance d'un antigène de surface. Ce ciblage extracellulaire peut également être effectué par des protéines de fusion structurellement apparentées à des anticorps. La nature du fragment FC de l'anticorps conditionne sa fonctionnalité : il peut être cytolytique, antagoniste, neutralisant ou utilisé comme vecteur [97].

➤ **La deuxième stratégie ciblée anticancéreuse est un ciblage intracellulaire** par blocage compétitif d'un site kinase adénosine-5'-triphosphate (ATP)-dépendant par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) administrée par voie orale. De plus, ces inhibiteurs sont rarement totalement sélectifs d'une kinase et peuvent interagir avec différentes cibles d'intérêt thérapeutique en oncologie. Il est alors question d'inhibiteurs multi kinases (figure 08) [97].





**Figure 08 :** Ciblage extra- ou intracellulaire des signaux favorisant la croissance tumorale [97].

## 5. Toxicité de la thérapie ciblée

### 5.1. La toxicité aiguë

#### a) Toxicité gastro-intestinale

Les traitements médicamenteux peuvent entraîner des effets secondaires digestifs tels que des nausées et des diarrhées, qui sont parfois décrits avec les anticorps monoclonaux anti-angiogéniques. Bien que ces complications ne soient généralement pas graves, elles peuvent entraîner l'arrêt du traitement. Les mécanismes physiopathologiques sont différents selon les anticorps, avec des diarrhées sécrétoires causées par une fuite d'électrolytes et d'eau avec les inhibiteurs de l'EGFR, des diarrhées d'origine ischémique avec les inhibiteurs du VEGF et des diarrhées d'origine immunitaire avec l'ipilimumab [98].

Les nausées sont relativement rares, tandis que les vomissements sont quasiment absents au cours de ces traitements [98]. Les anticorps monoclonaux présentent également d'autres risques, tels que le risque de perforation digestive, l'hypertension artérielle et la protéinurie. Les douleurs abdominales sont possibles avec plusieurs anticorps, surtout en début de traitement. Le risque de perforation gastro-intestinale est plus grave et survient

généralement au cours des trois premiers mois de traitement, sur une muqueuse inflammatoire [87].

**b) Toxicité cutanée**

Les thérapies ciblées peuvent provoquer des effets secondaires systémiques, parmi lesquels les problèmes cutanés sont fréquents [99].

Les anticorps monoclonaux, ainsi que les inhibiteurs de la tyrosine, sont généralement bien tolérés et n'entraînent pas de toxicités systémiques graves comparables aux médicaments cytotoxiques.

Cependant, les patients développent souvent des effets secondaires dermatologiques qui se manifestent principalement sous la forme d'une éruption acnéiforme (figure 09). On sait que ces éruptions ressemblent souvent à l'acné, en outre, les patients peuvent également présenter d'autres affections cutanées telles que la sécheresse, l'eczéma, les fissures (figure 10), les télangiectasies, l'hyperpigmentation, ainsi que des infections [100].



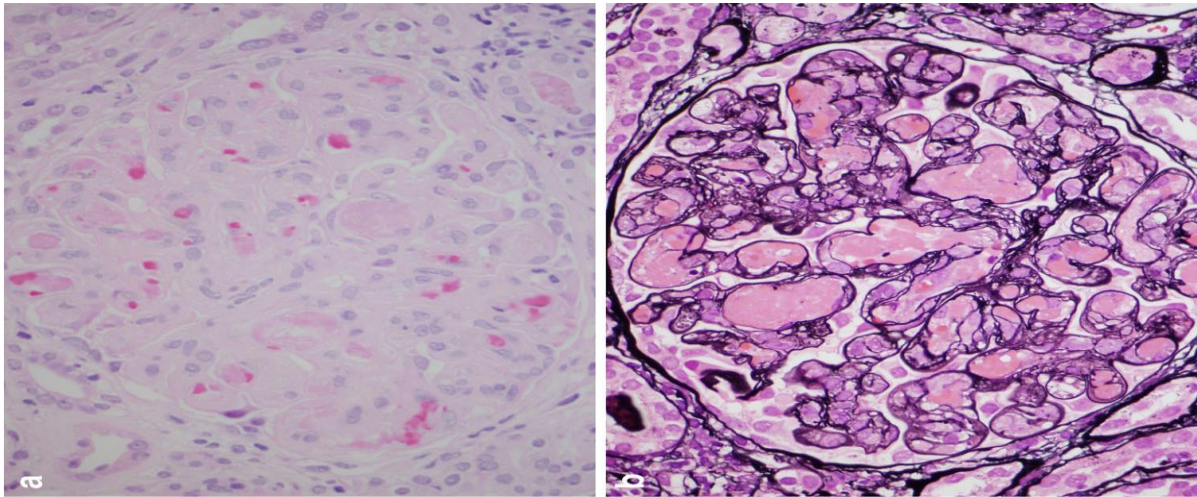
**Figure 09 :** Eruption acnéiforme sur le dos avec hyperpigmentation manifeste chez un patient [101].



**Figure 10 :** Fissures sur le bout des doigts et la paume de la main chez un patient [101].

**c) Toxicité rénale**

Les toxicités rénales des thérapies ciblées correspondent le plus souvent à des dommages structurels du néphron. Les récepteurs de facteurs de croissance tels que les récepteurs anti-EGFR et anti-VEGFR sont exprimés dans le rein [102], et les thérapies de cette classe sont souvent associées à des effets indésirables rénaux, qui peuvent causer une double toxicité, notamment des troubles tubulaires/ioniques dominés par l'hypomagnésémie et des glomérulopathies, microangiopathie thrombotique [86] (figure 11).



**Figure 11** : Photomicrographie d'une microangiopathie thrombotique impliquant un glomérule montrant des thrombus multiples dans les capillaires glomérulaires.  
a Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ; b Coloration à l'argent de Jones méthénamine.[103].

## 5.2. La toxicité chronique

### a) Toxicité hépatique

L'hépatotoxicité médicamenteuse est une complication potentielle de la plupart des thérapies anticancéreuses [104].

La toxicité directe est fréquente car tous les médicaments sont acheminés vers le foie par la circulation systémique ou portale après avoir été absorbés par le tractus gastro-intestinal [105].

Le résultat final de la toxicité médicamenteuse est une lésion des hépatocytes sous la forme d'une hépatite légère à sévère et d'une évolution potentielle vers la cirrhose et la fibrose.

La toxicité indirecte peut se manifester par une perturbation du métabolisme lipidique, qui conduit à l'accumulation de graisses dans le foie, provoquant ainsi une stéatose ou une stéatohépatite [106].

#### **b) Toxicité cardiaque**

La cardiotoxicité se manifeste le plus souvent par une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Le trastuzumab est un anticorps monoclonal couramment utilisé pour traiter le cancer du sein HER2 positif.

Dans de rares cas, une insuffisance cardiaque peut se développer, surtout lorsque le trastuzumab est administré en association avec une chimiothérapie. Contrairement aux anthracyclines, la dysfonction cardiaque associée au trastuzumab n'est pas directement proportionnelle à la dose reçue et est, au moins partiellement, réversible après l'arrêt du traitement [107].

#### **c) Toxicité pulmonaire**

Les thérapies ciblées peuvent entraîner un large éventail d'effets indésirables pulmonaires. Bien que ces effets soient rares, ils peuvent être potentiellement graves, d'où l'importance de les identifier précocement. Parmi les effets indésirables pulmonaires observés, on retrouve, le bronchospasme, les épanchements pleuraux, le pneumothorax, les maladies pulmonaires interstitielles, la pneumonie, la fibrose pulmonaire, l'embolie pulmonaire et les saignements pulmonaires. L'hémorragie pulmonaire (PH) et l'embolie pulmonaire sont liées au traitement par les anticorps monoclonaux anti VEGFR, les patients ayant des antécédents de PH significative (grade 2 ou plus) doivent interrompre leur traitement. Les inhibiteurs de VEGFR augmentent le risque de pneumothorax chez les patients atteints de métastases pulmonaires, indépendamment du type de tumeur. La pneumopathie interstitielle fibrosante est un effet indésirable important du traitement par les inhibiteurs d'EGFR, ITKs, et certains inhibiteurs de Mtor [108][109].

Les symptômes et les signes pulmonaires rapportés ne sont pas spécifiques. Ils comportent la plupart du temps une toux, une dyspnée, de la fièvre, une hypoxie, et/ou un épanchement pulmonaire [110].

# Chapitre 4

- *Analyse d'articles*

**Article N°1****« Impact de la chimiothérapie au pemetrexed sur le microbiote intestinal et l'inflammation intestinale des modèles de souris PDX (Patient-Lung Derived Tumor Xenograft) ».**

Cindy Pensec, Florence Gillaizeau, Dominique Guenot, Anne Bessard, Thomas Carton, Sébastien Leuillet, Mario Campone, Michel Neunlist, Hervé M. Blottière et Françoise Le Vacon.

**Année : 2020**

Cette étude visait à évaluer l'impact de la chimiothérapie au pemetrexed sur le microbiote intestinal et l'inflammation intestinale des modèles murins de xénogreffes tumorales dérivées de poumons de patients (PDX).

Le protocole de l'étude consistait à établir des modèles PDX. Une fois que la tumeur atteignait un volume entre 150 et 250 mm<sup>3</sup>, les souris ont été randomisées en 4 : Control (C), Tumeur (T), Pemetrexed (P) et Tumeur + Pemetrexed (T+P). Cette expérimentation comportait 3 périodes : avant le traitement, 24h après traitement et 1 semaine après traitement. À chaque période, les effets de la tumeur et du pemetrexed étaient observés sur la composition du microbiote ainsi que sur l'état, l'inflammation et la perméabilité de la barrière épithéliale.

Les résultats dans chaque période :

- Avant le traitement : seuls les groupes Pemetrexed (P) et Tumeur + Pemetrexed (T+P) présentaient une perte de poids significative.
- 24h après le traitement : Le traitement au Pemetrexed chez les souris greffées a provoqué plusieurs perturbations du microbiote tel qu'une perte de poids, par rapport aux souris témoins. Pour l'embranchement des protéobactéries, la famille Enterobacteriaceae est significativement plus abondante dans le groupe T + P que dans les trois autres groupes (i).
- Une semaine après traitement : plusieurs variations ont été observées, notamment une forte augmentation des Enterobacteriaceae qui n'était plus présente dans le groupe T + P, le Pemetrexed entraîne une altération significative de l'intégrité de la barrière épithéliale associée à une inflammation précoce (ii).

En conclusion, le microbiote représente un important indicateur pour évaluer la toxicité et/ou l'efficacité des traitements chimiothérapeutiques. De ce fait, il sera important de le prendre en compte lors du développement de nouvelles molécules thérapeutiques et lors de la prise en charge des patients atteints d'un cancer.



**Article N°2****« Influence de la toxicité hématologique chimio-induite sur l'observance de la chimiothérapie anticancéreuse à Ouagadougou ».**

BAMBARA Augustin Tozoula; NDOUNGA Eliane; TOURE Moctar.

Année : 2022

Cette étude sur l'influence de la toxicité hématologique chimio-induite sur l'observance de la chimiothérapie anticancéreuse à Ouagadougou. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive ayant analysé les dossiers médicaux des patients suivis dans le service de cancérologie. Les paramètres suivants ont été définis pour analyser les données des patients ayant un cancer confirmé: 6 cures de chimiothérapie (première ligne de traitement ) entre chaque cure, il y a 5 intervalles inter-cures, désignés par C1, C2, C3, C4 et C5 pour les 1er, 2ème, 3ème, 4ème et 5ème cycles respectivement, NFS1 avant la 1ère cure, NFS 2, NFS 3, NFS 4, NFS 5, NFS 6 avant l'administration des 2ème, 3ème, 4ème, 5ème et 6ème cure respectivement, la sévérité des toxicités hématologiques, le non-respect des intervalles inter-cures et l'observance des patients.

L'étude a démontrée qu'avant la première cure le taux moyennes d'hémoglobine, était de 12g/dl, une anémie était présente chez 62,1% des hommes et 56,9% des femmes. Le nombre moyen de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles était respectivement de 5648,9/ mm<sup>3</sup> et 3031,4/mm<sup>3</sup> et celui des plaquettes de 307,1G/l. Au cours de la première ligne de chimiothérapie, 27,6% des patients ont présenté au moins un cas d'anémie, 48,9% ont présenté au moins un cas de neutropénie et 9,6% ont présenté au moins un cas de thrombopénie. Les anémies observées sur les NFS 3 et 4 dans respectivement 3,6% et 13,6% des cas, et les neutropénies variaient de 67,9% à 87%. Les localisations tumorales les plus fréquentes étaient le sein, le côlon et le col utérin.

En conclure que la neutropénie et l'association neutropénie-anémie est les toxicités hématologiques les plus importantes et fréquentes. Une meilleure disponibilité et accessibilité des méthodes de prévention et de traitement de ces toxicités pourraient favoriser l'observance de la chimiothérapie anticancéreuse.

### Article N°3

#### **« La cardiotoxicité du cetuximab comme traitement unique chez les patients chinois atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie ».**

Xue-Miao Tang, BM<sup>a,e,f</sup>, Hao Chen, MM<sup>b,e,f</sup>, Yu Liu, MM<sup>d,e,f</sup>, Bin-Lian Huang, BM<sup>c,e,f</sup>, Xiu-Quan Zhang, BM<sup>a,e,f</sup>, Jian-Mei Yuan, BM<sup>a,e,f</sup>, Xia He, MM<sup>b,e,f</sup>.

**Année : 2017**

Cette étude dans le but d'évaluer la sécurité cardiaque du cetuximab chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie en Chine.

Dans le cadre de cette étude le protocole repose sur l'administration d'une dose initiale de cetuximab aux patients lors du premier jour pendant 120 min par voie intraveineuse, suivie d'une dose d'entretien pendant 60 min, avant chaque cycle il est nécessaire d'administrer la prémédication recommandée (dexaméthasone et cimétidine).

L'électrocardiogramme à 15 dérivations (ECG), les tests de laboratoire de routine et la troponine I (TNI) (ECG) ont été effectués au départ.

Des échantillons de sang ont été prélevés 1 heure avant et après la perfusion de cetuximab les statistiques ont été effectuées en utilisant des tests t pour les variables continues et le test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

Les résultats obtenus ont montré que tous les patients ont un TNI Ultra normal au départ cependant chez 20 patients le TNI Ultra+ a été observé pendant le traitement au cetuximab. Le TNI Ultra+ était plus fréquent chez les patients atteints plus de 3 organes et chez ceux ayant reçu une chimiothérapie de quatrième ligne ou plus.

Pendant le traitement par le cetuximab 24 événements cardiaques ont été signalés et aucun événement grave n'a été observé à l'exception des douleurs thoraciques de grade 3. Les éruptions cutanées de type acnéiforme étaient les effets indésirables non cardiaques les plus fréquents. D'autres effets tels que la fatigue, la diarrhée, la stomatite et les réactions à la perfusion.

En conclusion, le cetuximab présente un profil d'innocuité cardiaque favorable en tant qu'agent unique pour les patients atteints de mCRC réfractaires à la chimiothérapie, ainsi que l'utilité du TNI Ultra et de l'ECG pour la surveillance des effets indésirables.

**Article N°4****« Evaluation de l'incidence des mucites chez les patients sous anti-angiogéniques ».**

H. Ammar Boudjelal, Z. Derbouz, R. Bareche, S. Meddah, A. Bounedjar

**Année : 2020**

Une étude visait à examiner l'impact des médicaments anti-angiogéniques sur la santé de la muqueuse buccale chez des patients atteints de divers stades de cancer. Cette étude observationnelle, prospective, descriptive et analytique menée au service d'oncologie médicale. Elle a été réalisée sur une population incluant des patients atteints de divers stades de cancer colorectal, pulmonaire, ovarien, du sein, hépatique ou rénal, qui étaient sous traitement avec des médicaments anti-angiogéniques comprenant Bevacizumab seul ou en association avec une chimiothérapie à base de Folfex. Folfiri, Sorafenib, Sunitinib et Regorafenib. De plus, des interrogatoires approfondis et des examens cliniques de la cavité buccale ont été effectués pour évaluer l'impact de ces médicaments sur la santé buccale.

Les résultats indiquent que parmi les 52 patients atteints de cancer, il est observé que 37 ont été traités avec du Bevacizumab, 7 avec du Sunitinib, 5 avec du Regorafenib et 3 avec du Sorafenib. Les observations ont révélé que sur les 52 patients de l'étude, 41 ne présentaient pas de mucite, ce qui représente 78,85% de la population, tandis que 11 patients présentaient une mucite, soit 21,15%.

En conclusion, les médicaments anti-angiogéniques, largement utilisés dans le traitement de diverses affections, y compris le cancer, peuvent causer des mucites, qui sont des inflammations de la muqueuse buccale. Cependant, l'incidence et la gravité de ces mucites varient en fonction de la molécule utilisée

Conclusion générale

### Conclusion générale

La toxicité des traitements médicamenteux notamment la chimiothérapie et la thérapie ciblée à mise en évidence des aspects critiques liés à ces approches dans la lutte contre le cancer.

La chimiothérapie en dépit de son large spectre d'action, peut affecter les cellules saines et entraîner des toxicités systémiques. Les avancés dans les stratégies de dosage, la gestion des symptômes et les médicaments de soutien ont permis d'atténuer certains de ces effets néfastes. D'un autre côté, la thérapie ciblée offre une approche plus spécifique en ciblant les altérations moléculaires dans les cellules cancéreuses, la recherche continue dans ce domaine est nécessaire pour mieux comprendre les mécanismes de résistance et pour développer des thérapies ciblées plus efficaces et moins toxiques.

Dans les deux cas, il est important que les patients soient étroitement surveillés par leur équipe médicale, afin de détecter et de gérer rapidement tout effet indésirable. Des mesures sont prises pour réduire les toxicités et améliorer la qualité de vie du patient pendant le traitement.

Le travail réalisé ouvre un certain nombre de perspectives :

- Recherche sur de nouveaux médicaments qui peuvent aider à réduire ou éliminer la toxicité liée aux traitements.
- Une stratégie pour pallier les effets indésirables dus à la chimiothérapie et la thérapie ciblée.
- Adaptation du traitement à la situation spécifique de chaque patient.
- Thérapies combinées et géniques.
- Amélioration des techniques de détection précoce.

## Références bibliographiques

## Bibliographie

- [1] **Hadbi, M. (2017).** La qualité de vie chez les femmes atteintes du cancer du sein opérées : étude de 08 cas, Mémoire de fin de cycle, Université Abderrahmane mira de Bejaia.
- [2] **Henniche, H., Tourirat, A., et al. (2022).** L'hépatotoxicité du traitement anti-cancer, Mémoire de fin d'étude, Université mohamed boudiaf-m'sila.
- [3] **Soulie M., Portier G., et al. (2015).** Oncological principles for local control of primary tumor. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie.* 25 : 918-932.
- [4] **Bouchoucha, S., Kendouli, S., et al. (2008).** La chimiothérapie anticancéreuse et néphrotoxicité, Mémoire de fin d'étude, Université de Jijel.
- [5] **Valentin, T., Bonnet, D., et al. (2011).** Targeted therapy for dummies: Anti-EGFR and anti-VEGF mechanism. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 18(1), 4-16.
- [6] **Martin, E. (2017).** Thérapies ciblées chez les femmes atteintes de cancer du sein métastatique : diffusion, impact sur la prise en charge, poids des représentations sociales et adhésion thérapeutique, Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay.
- [7] **Hottinger, A. F., Perez, L., et al. (2016).** Complications neurologiques des traitements anticancéreux. *Revue Medicale Suisse*, 516, 840-843.
- [8] **Morel, A., Gamelin, E., et al. (2014).** Pharmacogénétique, réponse et toxicité de la chimiothérapie. In J.-L. Merlin (Éd.), *Les biomarqueurs moléculaires en oncologie* (p. 93-105). Springer.
- [9] **Cannone, P., et Dany, L. (2004).** Étude des représentations sociales de la chimiothérapie : Une voie d'analyse des relations entre patients et médecins oncologues.
- [10] **Marcotte J., et Ouimet R. (2008).** Le cancer, Société canadienne du cancer, Québec, 4-8.
- [11] **Sidibé, M. (2009).** Effets secondaires des médicaments anticancereux en milieu hospitalier de bamako, Thèse de doctorat, université de bamako.
- [12] **Mansour, F., Dahel-mekhanha, C. C., et al. (2015).** ALIMENTATION ET CANCER. *Journal algérien de médecine*, 23(3), 114-118.
- [13] Institut National Du Cancer en France <https://www.e-cancer.fr/>.

- [14] Les facteurs de risque et la prévention / *Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*. <https://www.fondation-arc.org/facteurs-risque-cancer#>
- [15] <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>.
- [16] **Djabali, M., et Agherbi, H. (2007)**. [Cellular ageing, ageing and cancer]. *Medecine Sciences: M/S, 23 Spec No 3*, 19-21.
- [17] **Duray, A., Demoulin., et al. (2014)**. Vieillesse et cancer : Coïncidence ou relation étiologique ? *Revue médicale de Liège*, 69(5-6), 276-281.
- [18] **Goldberg, S., et Airley, R. (2020)**. *Cancer Chemotherapy: Basic Science to the Clinic*. John Wiley & Sons.
- [19] **Pitot, H. C., et Dragan, Y. P. (1991)**. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 5(9), 2280-2286.
- [20] **Oliveira, P. A., Colaço, A., et al. (2007)**. Chemical carcinogenesis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 79(4), 593-616.
- [21] **Mlika, M., Ayadi-Kaddour, A., et al. (2014)**. Carcinogénèse des carcinomes bronchiques non à petites cellules et implications thérapeutiques. *LA TUNISIE MEDICALE*, 92.
- [22] **Lopez, L. R., Bleich, R. M., et al. (2021)**. Microbiota Effects on Carcinogenesis: Initiation, Promotion, and Progression. *Annual Review of Medicine*, 72(1), 243-261.
- [23] **Sobol, H., Bignon, Y. J., et al. (1999)**. Four years analysis of cancer genetic clinics activity in France from 1994 to 1997: A survey on 801 patients. French Cooperative Network/Groupe Génétique et Cancer de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Disease Markers*, 15(1-3), 15-29.
- [24] **Jeanteur, Ph., Theillet, C., et al. (1990)**. Oncogènes, anti-oncogènes et leurs altérations dans les tumeurs humaines. *La Revue de Médecine Interne*, 11(3), 216-220.
- [25] **Pathologistes, C. F., Emile, J.-F., et al. (2021)**. *Pathologie générale : Enseignement thématique - Biopathologie tissulaire, cellulaire et moléculaire*. Elsevier Health Sciences.
- [26] **Archer, F., et Leroux, C. (2008)**. Les oncogènes : De nouvelles approches anticancéreuses. *Point Veterinaire*, 284, 33-37.



- [27] **Hemminki K, Dipple A., et al. (1994).** DNA Adducts. Identification and Biological Significance (IARC Scientific Publications No. 125), Lyon, IARC Press.
- [28] **Botta, A. (2013).** Relations entre génotoxicité, mutagenèse et cancérogenèse. *Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP. Service Hospitalo-universitaire de Médecine et Santé au Travail, Marseille*, 9-13.
- [29] **Bled-Joel. (2007).** *Les causes des tumeurs.* Skyrock. <https://bledjoel.skyrock.com/753164703-II-Les-causes-des-tumeurs.html>
- [30] **Cortner, J., vande Woude, S., et al. (1997).** Genes involved in oncogenesis. *Advances in Veterinary Medicine*, 40, 51-102
- [31] **Favaudon, V. (2000).** Régulation du cycle cellulaire et de la mort cellulaire radio-induite. *Cancer/Radiothérapie*, 4(5), 355-368.
- [32] **Robert, J. (2011).** Signalisation cellulaire et cancer. Ukraine : Springer Paris.
- [33] **Matthews, H. K., Bertoli, C., et al. (2022).** Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(1).
- [34] **Meijer, L. (2006).** Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Bulletin Du Cancer*, 93, 41-53.
- [35] **Viallard, J. F., Lacombe, F., et al. (2001).** Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : Aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *Cancer/Radiothérapie*, 5(2), 109-129.
- [36] **Giraud, P., et Trédaniel, J. (2019).** *Cancérologie (2e éd.).* Paris, France : Éditions MED-LINE, Collège National des Enseignants en Cancérologie (CNEC).
- [37] **Lambiel, S., et Dulguerov, P. (2017).** Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale. *Revue Medecine Suisse*, 577, 1684-1689.
- [38] **Morère, J.F., Bouillet, T., et al. (2011).** *Le cancer pour les nuls*, Éditions Grund. Source : Le cancer pour les nuls.
- [39] FCC : Fondation contre le cancer. *Le Traitement De Cancer* <http://www.cancer.be/traitements-du-cancer>
- [40] **Descôteaux, C. (2013).** Développement de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement des cancers féminins, Thèse de doctorat, Université du Québec à Trois-Rivières.
- [41] **Moutaouakkil, Y, Fettah, H., et al. (2015).** L'immunothérapie dans le traitement du cancer. *Batna Journal of Medical Sciences*, 2(2), 147-152.

- [42] **Clere, N., et Faure, S. (2018).** L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(578), 8-11
- [43] **Domart, A., et Bourneuf, J. (1989).** Petit Larousse de la médecine. Paris, Larousse, pp. 842.
- [44] **Crawford, S. (2013).** Is it time for a new paradigm for systemic cancer treatment? Lessons from a century of cancer chemotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, 4.
- [45] **Xie, Y.-H., Chen, Y.-X., et al. (2020).** Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 22.
- [46] **Chenoufi, O., et Messadia., S. (2022).** Étude de l'hémo-toxicité causé par la Chimiothérapie dans la région d'Alger (Exemple sur les patients atteints de cancer du sang), Mémoire de fin d'étude, Université de Larbi Tebessi-Tebessa.
- [47] **Herrmann, R. (2001).** Principes de Chimiothérapie : Eléments fondamentaux. *2001 I :40, I(40)*, 985-989.
- [48] **Wilkinson, et Sumar, N. (2022).** Principes de base de la chimiothérapie à l'intention des médecins de famille. *Canadian Family Physician*, 68(1), e5-e9.
- [49] **Nygren, P. (2001).** What is cancer chemotherapy? *Acta Oncologica*, 40(2-3), 166-174
- [50] **Roeland, E., et LeBlanc, T. (2016).** Palliative chemotherapy: Oxymoron or misunderstanding? *BMC Palliative Care*, 15(1), 33.
- [51] **Neugut, A. I., et Prigerson, H. G. (2017).** Curative, life-extending, and palliative chemotherapy: new outcomes need new names. *The oncologist*, 22(8), 883-885.
- [52] **Heron JF. (2003).** La chimiothérapie ; [cours] cancérologie générale faculté de médecine de caen- France, p11,12.
- [53] <https://training.seer.cancer.gov/treatment/chemotherapy/types.html>
- [54] **Estève M-A, Braguer D. (2016).** Chapitre5 - Thérapeutiques du cancer. In : Association nationale desenseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie. Paris : Elsevier Masson ; p30,38.
- [55] **Deville, J.-L. (2011).** Chimiothérapie en oncologie urologique. *Progrès en Urologie*, 21(11), 816-821.
- [56] **Chang, A. E., Ganz, P. A et al. (2007).** *Oncology: An Evidence-Based Approach*. Springer Science & Business Media.
- [57] **Clere, N., et Faure, S. (2018).** Les cytotoxiques par voie orale. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(578), 1-6.
- [58] **Lind, M. J. (2008).** Principles of cytotoxic chemotherapy. *Medicine*, 36(1), 19-23.

- [59] **Biothecho, O. (2004).** Comprendre la chimiothérapie : Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. Paris, France : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC).
- [60] **Regnier-Denois, V., Poirson, J., et al. (2009).** La chimiothérapie par voie orale : Représentations et pratiques des oncologues et des patients. *Psycho-Oncologie*, 3(3), 168-175.
- [61] **Birner, A. (2003).** Safe administration of oral chemotherapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 7(2), 158-162.
- [62] **Baudet, C., Brouillaud, A., et al. (2005).** Revue des DM utilisés dans l'administration des anti-cancéreux. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 1(2), 24-34.
- [63] <https://www.gustaveroussy.fr/fr/chimiotherapie>
- [64] Fiche : Soigner un cancer par chimiothérapie | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/support-information/fiche-soigner-un-cancer-par-chimiotherapie>
- [65] Chimiothérapie Traitements spécifiques Oncologie Médicale. <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/chimiotherapie/>
- [66] **Moussata, D. (2010).** Prise en charge des principaux effets secondaires de la chimiothérapie cytotoxique. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 17(4), 5-14.
- [67] **Sharma, R., Tobin, P., et al. (2005).** Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *The Lancet. Oncology*, 6(2), 93-102.
- [68] **Ouyang, Z., Peng, D., et al. (2013).** Risk factors for hematological toxicity of chemotherapy for bone and soft tissue sarcoma. *Oncology Letters*, 5(5), 1736-1740.
- [69] **Bar-Sela, G., Tsalic, M., Fried, G., et al. (2007).** Wheat Grass Juice May Improve Hematological Toxicity Related to Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Pilot Study. *Nutrition and Cancer*, 58(1), 43-48.
- [70] **Bronner, A. K., et Hood, A. F. (1983).** Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 9(5), 645-663.
- [71] **Humbert, P. (2009).** Prévenir l'alopécie chimio-induite. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 136, S29-S32.
- [72] **Battu, C. (2018).** Alopécie et traitements anticancéreux. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(579), 59-61.

- [73] <https://doctorhoogstra.com/fr/wiki/toxicite-cutanee-des-medicaments-de-chimiotherapie/>
- [74] <https://emergency-live.com/fr/la-sant%C3%A9-et-la-s%C3%A9curit%C3%A9/exposition-au-froid-et-sympt%C3%B4mes-du-syndrome-de-raynaud/>
- [75] **Hottinger, A., F., Perez, L., et al. (2016).** Complications neurologiques des traitements anticancéreux, *Revue Medecine Suisse*, 2, no. 516, 840–843.
- [76] **Lebrun, C., et Frenay, M. (2010).** [Neurologic side effects of cytotoxic drugs]. *La Revue De Medecine Interne*, 31(4), 295-304.
- [77] **KABBALI, N., CHOUHANI, B., et al.** Rein et agents anticancéreux.
- [78] **Launay-Vacher, V., Isnard-Bagnis, C., et al. (2008).** Chimiothérapie et toxicité rénale. *Bulletin du cancer*, 95(8), 96-103
- [79] **Lahmek, P., et Nahon, S. (2005).** Stéatopathies hépatiques non alcooliques. *EMC - Hépatogastroentérologie*, 2(3), 269-283.
- [80] **BEN FODIL, A., BELGRINE, A., et al. (2022).** Le profil biologique des patientes atteintes par le cancer du sein traitées par chimiothérapie au centre de lutte contre le cancer de Draa Ben Khedda, Mémoire de fin d'études, Université Mouloud Mammeri.
- [81] **Dumas, G., et Canet, E. (2016).** Effets cardiovasculaires graves des chimiothérapies, thérapies ciblées et des traitements immunosuppresseurs. *Réanimation*, 25, S123-S136.
- [82] **Carcone, B., et Pongas, D. (2014).** Toxicité cardiovasculaire des agents anticancéreux. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 26(4), 188-196.
- [83] **Ryu, J. H. (2010).** Chemotherapy-Induced Pulmonary Toxicity in Lung Cancer Patients. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(9), 1313-1314.
- [84] **Leger, P., Limper, A. H., et al. (2017).** Pulmonary Toxicities from Conventional Chemotherapy. *Clinics in Chest Medicine*, 38(2), 209-222.
- [85] **Rousset-Jablonski, C., Giscard d'Estaing, S., et al. (2015).** Fonction gonadique et fertilité après traitement pour un cancer dans l'enfance ou l'adolescence : Évaluation et prise en charge. *Bulletin du Cancer*, 102(7-8), 602-611.
- [86] **Izzedine, H. (2020).** Toxicités rénales des thérapies ciblées en oncologie. *Néphrologie & Thérapeutique*, 16(1), 1-8.
- [87] **Aissi, S., Ben Mrad, M et al. (2012).** Thérapies anticancéreuses ciblées : Vers une nouvelle toxicologie ? *Pathologie Biologie*, 60(4), 234-238.

- [88] **El Aachab, M. (2016).** Les thérapies ciblées et leur place en onco-hématologie. Thèse de doctorat, Université Mohammed V-Rabat.
- [89] **Shuel, S. (2022).** Therapies ciblées contre le cancer : Perles cliniques à l'intention des soins primaires. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 68, e199-e203.
- [90] **Darrason, M. (2017).** Médecine de précision et médecine des systèmes : La médecine personnalisée se trompe-t-elle de cible? *Lato Sensu : Revue de la Société de philosophie des sciences*, 4(2).
- [91] **Walter, T., et Forestier, J. (2016).** Nouvelles thérapeutiques en oncologie digestive : Les différentes classes de thérapies ciblées, 74-79.
- [92] **Lecomte, T., Payancé, A et al. (2012).** Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : Une classe médicamenteuse majeure en pathologie digestive. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 19(2), 85-93
- [93] **Prin-Mathieu, C., Aguilar, P et al. (2003).** Anticorps monoclonaux, anticorps thérapeutiques. *Revue Française des Laboratoires*, 2003.
- [94] **Bejan-Angoulvant, T et Alexandre, J. (2019).** Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux. *Médecine/sciences*, 35, 1114-1120.
- [95] **VALENTIN, T., BONNET, D et al. (2011).** Thérapeutiques ciblées « pour les nuls » : Modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF. *Thérapeutiques ciblées « pour les nuls » : modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF*, 18, S4-S16.
- [96] **Mikalsen, T., Gerits, N et al. (2006).** Inhibitors of signal transduction protein kinases as targets for cancer therapy. *Biotechnology Annual Review*, 12, 153-223.
- [97] **Faure, S. (2015).** Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actualités Pharmaceutiques*, 54(546), 57-61.
- [98] **Hantraye, B., Leroux, A., et al. (2015).** Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(551), 22-27.
- [99] **Charles, C., Sultan, S., et al. (2013).** Impact des toxicités cutanées associées aux thérapies ciblées sur la qualité de vie. Résultats d'une étude pilote longitudinale. *Bulletin du Cancer*, 100(3), 213-222
- [100] **Kamioner, D. S. (2013).** Principales toxicités des thérapeutiques ciblées.
- [101] **Segaert, S., Chiritescu, G., et al. (2009).** Skin toxicities of targeted therapies. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 45 Suppl 1, 295-308.

- [102] **Thariat, J., Janus, N., Barrière, J., et al. (2012).** Tolérance rénale des thérapies ciblées. *Bulletin du Cancer*, 99(3), 317-322
- [103] **Abbas, A., Mirza, M. M., et al. (2015).** Renal Toxicities of Targeted Therapies. *Targeted Oncology*, 10(4), 487-499.
- [104] **Navarro, V. J., et Senior, J. R. (2006).** Drug-Related Hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 354(7), 731-739.
- [105] **Guengerich, F. P. (2001).** Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 14(6), 611-650.
- [106] **Lee, W. M. (2003).** Drug-induced hepatotoxicity. *The New England Journal of Medicine*, 349(5), 474-485.
- [107] **Zaugg Longchamp, D., Zaman, K., et al. (2010).** Suivi cardiologique d'un patient oncologique. *Revue Médicale Suisse*, (251), 1133.
- [108] **Teuwen, L.-A., Van den Mooter, T., et al. (2015).** Management of pulmonary toxicity associated with targeted anticancer therapies. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(11), 1695-1707.
- [109] **Fléchon, A., Boyle, H., et al. (2010).** Gestion des toxicités des antiangiogéniques dans le traitement des cancers du rein. *Bulletin du Cancer*, 97(2), S73-S82.
- [110] **Ziener, N. (2012).** Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale : quel type d'outil pour le pharmacien d'officine. Thèse de doctorat. Université JOSEPH FOURIER.



# Annexes





OPEN

# Impact of pemetrexed chemotherapy on the gut microbiota and intestinal inflammation of patient-lung-derived tumor xenograft (PDX) mouse models

Cindy Pensec<sup>1,2</sup>, Florence Gillaizeau<sup>1</sup>, Dominique Guenot<sup>2,3</sup>, Anne Bessard<sup>4</sup>, Thomas Carton<sup>1,2</sup>, Sébastien Leuillet<sup>1,2</sup>, Mario Campone<sup>5</sup>, Michel Neunlist<sup>4</sup>, Hervé M. Blottière<sup>6,7</sup> & Françoise Le Vacon<sup>1,2</sup>✉

Chemotherapy remains the gold standard for advanced cancer. Pemetrexed, a chemotherapeutic agent used in non-small cell lung cancer, can induce significant side effects in patients. Although microbiota's role in the efficacy and/or toxicity of chemotherapy agents has been demonstrated, the impacts of pemetrexed on the gut microbiota and on gastrointestinal inflammation remain unknown. The objective of this study was to evaluate the impact of pemetrexed and the tumor graft on the gut microbiota composition in immunodeficient mice. The faecal microbiota composition was studied with metabarcoding before, 24-h and one week after treatment. The colon epithelial barrier integrity was evaluated by histological examination, intestinal permeability measurement, and selected cytokines quantification. The tumor graft induced some variations in the microbiota composition. Pemetrexed further increased the relative abundance of *Enterobacteriaceae* and 3 families from the Firmicutes phylum: *Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae* and *Streptococcaceae*. Pemetrexed also significantly altered the epithelial barrier integrity, which was associated with early inflammation. This pilot study shows that the association of a lung tumor graft with pemetrexed causes an alteration in the microbiota composition. Such information increases our knowledge about the impact of chemotherapy on the microbiota, which could help to minimize side effects and improve therapeutic effectiveness in the future.

## Annexe 02 :



ARTICLE ORIGINAL

Rev int sc méd Abj - ISSN 1817 - 5503 — RISM 2022;24,1:46-52.  
© EDUCI 2022.

### **Influence de la toxicité hématologique chimio-induite sur l'observance de la chimiothérapie anticancéreuse à Ouagadougou** *Influence of haematological toxicity on the observance of cancer chemotherapy in Ouagadougou*

**BAMBARA Augustin Tozoula<sup>1</sup>; NDOUNGA Eliane<sup>2</sup>; TOURE Moctar<sup>3</sup>**

Soumis à publication en janvier 2022 - Accepté en avril 2022

#### RÉSUMÉ

**Contexte et Objectif.** Déterminer l'influence des toxicités hématologiques induites par la chimiothérapie sur l'adhésion à une chimiothérapie anticancéreuse chez des patients traités pour un cancer à l'hôpital universitaire Yalgado Ouédraogo (Ouagadougou, Burkina Faso).

**Méthodes.** Il s'est agi d'une étude rétrospective ayant analysé les dossiers médicaux des patients cancéreux suivis par le service de cancérologie du CHU-YO. Tous les adultes ayant reçu six séances d'une première ligne de chimiothérapie ont été inclus. Pour chaque patient, nous avons analysé toutes les numérations formule sanguines

effectuées environ 16 à 18 jours après la cure de chimiothérapie précédente et 3 à 5 jours avant la suivante. Ont été considérés comme observants, les patients ayant respecté tous les intervalles inter-cures.

**Résultats.** Vingt-six patients (27,6%) ont présenté au moins un épisode d'anémie, 46 patients (48,9%) ont au moins un épisode de neutropénie et 9 patients (9,6%) ont au moins un épisode de thrombopénie. Les neutropénies de grade 3 et 4 représentaient de 67,9% à 87% des cas de neutropénie. Aucun cas de thrombopénie de grade 3 ou 4 n'a été observé. Vingt-deux patients ont respecté tous les intervalles intercures. Après ajustement sur les autres toxicités hématologiques en analyse multivariée, la neutropénie était associée de manière significative au non-respect de la chimiothérapie (OR : 0,43).

**Conclusion.** L'amélioration de la disponibilité et de l'accessibilité des moyens de prévention et de traitement des toxicités hématologiques pourraient permettre une amélioration de l'observance de la chimiothérapie anticancéreuse.

#### Mots clés :

-Chimiothérapie ;  
-Toxicités ;  
-Observance  
thérapeutique

### Annexe 03 :

## The cardiotoxicity of cetuximab as single therapy in Chinese chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer patients

Xue-Miao Tang <sup>1</sup>, Hao Chen, Yu Liu, Bin-Lian Huang, Xiu-Quan Zhang, Jian-Mei Yuan, Xia He

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 28099361 PMCID: PMC5279106 DOI: 10.1097/MD.00000000000005946

[Free PMC article](#)

### Abstract

The cardiac safety of cetuximab, particularly as single approach, has not been investigated extensively. This trial was designed to evaluate the cardiac safety of cetuximab as salvage monotherapy in Chinese chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. Cetuximab was administered at an initial dose of 400 mg/mon day 1 (week 1), followed by a maintenance dose of 250 mg/m on day 1 of each 7-day cycle. Electrocardiograph (ECG), routine laboratory tests, and troponin I (TNI) Ultra were performed at baseline, during, and after the cetuximab therapy. The incidence of abnormal ECGs, elevated TNI Ultra, cardiac events, and noncardiac events were recorded and analyzed. TNI Ultra+ was found in 20 patients (32.3%) during the cetuximab therapy. TNI Ultra+ occurred more frequently in patients with more than 3 organs affected and accepted fourth or above lines of chemotherapy. The most frequent abnormal ECG was ST depression in 24 (38.7%) patients. The elevated TNI Ultra and abnormal ECGs could recover after the cetuximab therapy. The most of cardiac adverse events were mild and transient and the noncardiac adverse events were also consistent with the known safety profile for cetuximab. Cetuximab showed its cardiac safety as a single agent for chemotherapy-refractory mCRC patients. And TNI Ultra and ECG could be sensitive and convenient approaches for the surveillance of adverse events.

Annexe 04 :

JFMB N°6-AVRIL2020

## Evaluation of the incidence of mucositis in patients on anti-angiogenic drugs

Evaluation de l'incidence des mucites chez les patients sous anti-angiogéniques

H. Ammar Boudjelal, Z. Derbouz, R. Bareche, S. Meddah, A. Bounedjar

Service de chirurgie dentaire Université Blida1

### ABSTRACT

An observational, prospective, descriptive and analytical study which was carried out in the medical oncology department of the hospital Frantz Fanon Blida. In order to assess the impact of anti-angiogenic agents on the oral mucosa. The study period extended over 6 months, from November 2018 to May 2019 by interns in dental medicine.

Our study concerns all the patients who were followed for colorectal, lung, ovary, breast, liver or renal cancer at different stages and who were on the following anti-angiogenic molecules: Bevacizumab alone or in combination with chemotherapy based on Folfex, Folfiri, Sorafenib, Sunitinib and Regorafenib, and aims to assess the incidence of mucositis in these patients.

### KEYWORDS:

Mucositis, Cancer, Anti-angiogenic, Oral mucosa, Oral cavity, Oral complications.

### RÉSUMÉ

Une étude observationnelle, prospective, descriptive et analytique qui a été menée dans le service d'oncologie médicale du CHU Frantz Fanon de Blida. Dans le but d'évaluer l'impact des anti-angiogéniques sur la muqueuse buccale. La période d'étude s'est étendue sur 6 mois, de Novembre 2018 au Mai 2019 par des internes en médecine dentaire.

Notre étude porte sur tous les patients qui ont été suivis pour cancer colorectal, des poumons, des ovaires, des seins, hépatique ou rénal à des stades différents et qui ont été sous molécules anti-angiogéniques suivantes: Bevacizumab seul ou en association avec une chimiothérapie à base de Folfex, Folfiri, Sorafenib, Sunitinib et Regorafenib, et a pour objectif d'évaluer l'incidence des mucites chez ces patients.

### MOTS-CLÉS:

Mucite, Cancer, Anti-angiogénique, Muqueuse buccale, Cavité orale, Complications buccales

## Résumé

Le cancer représente un problème majeur de santé à l'échelle mondiale. Il se caractérise par une croissance anormale et incontrôlée des cellules dans le corps. La prise en charge des patients atteints de cancer comprend une combinaison de traitements variés, parmi lesquels la chimiothérapie et les thérapies ciblées, ils affectent essentiellement les cellules tumorales qui sont à fort pouvoir prolifératif. Les thérapies ciblées offrent de nombreux avantages par rapport aux traitements conventionnels, elles sont plus efficaces, car elles attaquent directement les cellules cancéreuses sans endommager les cellules saines. Malheureusement, ces médicaments suscitent plusieurs toxicités, aiguës ou chroniques. Une gestion appropriée des effets secondaires est donc essentielle pour assurer une meilleure qualité de vie.

**Mots clés :** Le cancer, La chimiothérapie, La thérapie ciblée, Toxicités. Les effets secondaires.

## Abstract

Cancer is a major global health problem. It is characterized by the abnormal and uncontrolled growth of cells in the body. The management of cancer patients involves a combination of different treatments, including chemotherapy and targeted therapies, which essentially affect highly proliferative tumor cells. Targeted therapies offer many advantages over conventional treatments, and are more effective because they attack cancer cells directly without damaging healthy cells. Unfortunately, these drugs are associated with a number of toxicities, both acute and chronic. Therefore, appropriate management of side effects is essential to ensure a better quality of life.

**Key words:** Cancer, Chemotherapy, Targeted therapy, Toxicities. Side effects.

## ملخص

يمثل السرطان مشكلة صحية كبيرة على نطاق عالمي. يتميز بنمو الخلايا في الجسم بشكل غير طبيعي وغير مسيطر عليه. تشمل رعاية المرضى المصابين بالسرطان مجموعة من العلاجات المتنوعة، بما في ذلك العلاج الكيميائي والعلاجات المستهدفة، حيث تؤثر بشكل أساسي على الخلايا السرطانية ذات القدرة العالية على التكاثر. توفر العلاجات المستهدفة العديد من المزايا مقارنة بالعلاجات التقليدية، حيث تكون أكثر فعالية بسبب استهدافها مباشرة للخلايا السرطانية دون التسبب في أضرار للخلايا السليمة. للأسف، تسبب هذه الأدوية العديد من التسممات، سواء كانت حادة أو مزمنة. لذا، يعد التعامل المناسب مع آثار الآثار الجانبية ضرورياً لضمان جودة الحياة الأفضل.

**الكلمات الرئيسية:** السرطان، العلاج الكيميائي، العلاج المستهدف، السمية، الآثار الجانبية