

BC.31/2008

جامعة الجزائر
مكتبة العلوم الطبيعية والحياة
المكتبة
رقم التوثيق : 1188

REPUBLIQUE ALGERINNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université de JIJEL – Faculté des sciences
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire



Mémoire

Pour obtenir du Diplôme Des Etudes Supérieures
En Biologie Cellulaire et Moléculaire
Option : Biochimie

Thème

LA CHMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE ET
NÉPHROTOXICITÉ

Présenté par les étudiantes :

BOUCHOUCHA Sakina

KENDOULI Souhila

TEFFAHA Faiza

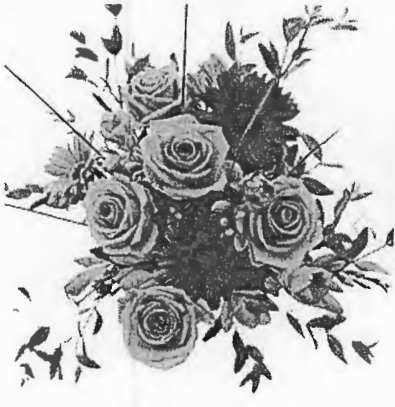
Soutenu le : 23 / 06 / 2008

Devant le Jury :

M^{lle} CHERBAL Asma
M^{lle} BOUHAFS Leila

Encadreur
Examinatrice





دعاء

اللهم أرزق قارئ هذا العمل

فتوح العارفين وصحبة الصالحين

ومعدة المجاهدين وعلوم الأنبياء المرسلين

وبشرى يعقوب وجمال يوسف وقوة موسى

وبلائحة هارون وشفاعة محمد صلى الله عليه

وسلم

أجبت

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu, le Tout- Puissant, qui nous a aidé à réaliser ce travail.

Nous remercions très sincèrement M^{elle} CHERBAL Asma, assistante à l'Université de Jijel, d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous sommes très reconnaissantes envers elle pour son aide, ses conseils, sa compétence et sa présence en tout moment.

Nous remercions vigoureusement M^{elle} Bouhafis leila maître assistant à l'université de Jijel, d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nous remercions aussi Dr Abada M^{ed} Salah et Dr Bouzouelle néphrologues à l'hôpital de Jijel, Dr Lahoual, M^{elle} Benguedouar, M^{elle} Kabza , M^{elle} Boussenane et surtout M^{elle} Teffaha Yassmina pour l'aide et les conseils précieux durant l'accomplissement de ce travail.

Nous remercions vivement le personnel de la BU pour leur précieuse aide et toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Enfin, nous remercions profondément nos précieuses familles et nos chères amies à la fois pour leur soutien infatigable, leur patience admirable et leur affection continuelle.

Sommaire :

INTRODUCTION.....	01
Chapitre I : généralité sur le cancer	
I.1- Historique de cancer.....	02
I.2-Définition	02
I.3- Cancers, maladies des gènes	02
I.4- La transformation de la cellule sain à la cellule maligne	02
I.5- Le mécanisme génétique de l'oncogenèse	03
I.5.1- Oncogène	03
I.5.2- Anti-oncogène	03
I.5.3- gène de réparation	04
I.-6- Cycle cellulaire	04
I.-7- L'évaluation du cancer	05
I.7.1- Phase d'initiation	05
I.7.2- Phase de promotion	05
I.7.3- Phase de progression	06
I.7.4- Phase de métastase	06
I.8- Le diagnostic de cancer	07
I.8.1- L'examen clinique	07
I.8.2- Anatomie pathologique	08
I.8.2.1- Cytologique	08
I.8.2.2- Biopsie	08
I-8-3-Immeragie radiologique ,exploration radiologique	08
I.8.3.1- Radiologie conventionnelle	08
I.8.3.2-Technique récentes d'exploration radiologique	08
A- Tomodensitométrie (TDM)	08
B- Echographie	09
C- Imagerie par résonance magnétique(IRM)	09
I.8.4- Exploration scintigraphique	09
I.8.5- Examen endoscopique	09
I8.6- Biologie (marques biologique)	09
Chapitre II : le traitement du cancer	
II.1- Les formes de Traitement de cancer	10
II.1.1- Traitements locaux	10
II.1.2- Traitement systémiques	10
II.2- Le choix de traitement	11
II.3- La chimiothérapie	11
II.3.1- De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée	11
II.3.2- La polychimiothérapie	12
II.3.2.1- Bases de la polychimiothérapie	12
II.3.2.2- Les avantages	13
II.3.2.3- Modalité d'administration de polychimiothérapie	13

II.3.3- Place de la chimiothérapie anticancéreuse dans le traitement des cancers	14
II.3.3.1- Chimiothérapie anticancéreuse curative	14
II.3.3.2- Chimiothérapie anticancéreuse curative dans un traitement Multimodalité	14
A- Chimiothérapie anticancéreuse néo-adjuvante... ..	14
B- Chimiothérapie anticancéreuse adjuvante	15
II.3.3.3- Chimiothérapie anticancéreuse palliative	15
II.3.4- Les modes d'administration des médicaments de chimiothérapie	15
II.3.5- Le protocole de la chimiothérapie	15
II.3.6- Les agents anticancéreux	16
II.3.6.1- Mécanismes généraux de l'action cytotoxique	16
II.3.6.2- Classification des agents anticancéreux	19
A- Anticancéreux inhibant la synthèse d'ADN	19
a- les antimétabolites	19
a.1- les antifolates	19
a.1.1- méthotrexate	19
a.2- les antipurines	22
a.3- les antipyrimidines	22
b- les inhibiteurs de topoisomérases	22
b.1- les inhibiteurs de topoisomérases I	22
b.2- les inhibiteurs de topoisomérase II	22
B- les anticancéreux interférant avec l'ADN	23
a- les agents alkylants et apparentés	23
a.1- moutardes à l'azote	23
a.2- -oxazophorine	23
a.2.1- cyclophosphamide	23
a.3- nitroso -urées	26
a.3.1- lomustine (CCNU)	26
a.4- les alkyles sulfonates	27
a.5- les dérivés de platine	27
a.5.1- le cisplatine	27
a.6- la mitomycine	29
b- les intercalants	30
C- les agents interférant avec les protéines ou les enzymes	30
a- poisons du fuseau	30
b- les inhibiteurs de L- Asparaginase	31
c- inhibiteurs des tyrosines kinases	31
II.3.7- La chimiorésistance	31

Chapitre III : La néphrotoxicité

III-La néphrotoxicité	33
III.1-Rappelanatomopathologique.....	33
III.1.1- Anatomie	33
III.1.2- Structure	33
III.1.3- Le néphron	34
III.1.4- Physiologie du rein	35
III.2-La néphrotoxicité	36
III.2.1Néphropathie uratique	36

III.2.2-Toxicité directe des produits sur le rein	37
III.2.2.1- Le cisplatine	37
A- L'insuffisance rénale aiguë	37
B- L'insuffisance rénale chronique	37
III.2.2.2- Le méthotrexate (MTX)	37
III.2.2.3- Mitomycine C	38
III.2.2.4- Cyclophosphamide et ifosfamide	38
III.2.2.56 Nitroso-urée	39
CONCLUSION	40

Liste de figures :

Figure 1 : Shima et phase du cycle cellulaire des cellulescancéreuses	05
Figure 2 : La cancérogenèse	07
Figure 3 : Site d'action des agent anticancéreux au niveau de cycle cellulaire...	17
Figure 4 : Aspect générale du mode d'action des anticancéreux cytotoxiques...	18
Figure 5 : La structure du MTX	19
Figure 6 : Cycle des folates et mécanisme d'action dr MTX	20
Figure 7 : La structure chimique de Cyclophosphamide.....	23
Figure 8 : Activation métabolique du cyclophosphamide.....	25
Figure 9 : La structure chimique de CCNU	26
Figure10: La structure chimique de cisplatine.....	28
Figure11: La structure de mitomycine.....	29
Figure12: Représentation de principeux micanisme cellulaire de la résistance.....	32
Figure13: Rappel anatomique : vue antérieur.....	33
Figure14: Une coupe longitudinal d'un rein.....	34
Figure15: Le néphron.....	35

Glossaire :

Agranulocytose : absence dans le sang de granulocytes neutrophiles (globules blancs intervenant dans la lutte contre les agents infectieuses).

Alopécie : chute totale ou partielle des cheveux.

Anticorps monoclonal : anticorps produit par un clone de cellules (groupe de cellule identique à la cellule mère dont elles sont issues) et utilisé à des fins diagnostiques et thérapeutiques.

Antioxydant : substance naturelle ou chimique destinée à ralentir la dégradation des aliments due aux effets de l'oxydation.

Anurie : arrêt de la production d'urine par les reins.

Asthénie : état de faiblesse générale caractérisé par une diminution du pouvoir fonctionnel de l'organisme, nom consécutive au travail ou à l'effort et ne disparaissant pas avec le repos.

Burkitt : tumeur ganglionnaire maligne de l'enfant.

Callogénose : toute maladie caractérisée par une atteinte inflammatoire et immunologique du tissu conjonctif et par la diffusion des lésions.

Carcinome : tumeur maligne développée aux dépens des tissus épithéliaux.

Cathéter : tuyau en matière plastique de calibre millimétrique et de longueur variable.

Choriocarcinome : tumeur maligne rare qui se développe dans l'utérus à partir du placenta, après une grossesse, ou chez l'homme dans le testicule.

Cytochrome : protéine indispensable à la production d'énergie par les cellules.

Diurèse : volume d'urine sécrété par les reins pendant une période de temps donnée.

Créatinine : substance azotée provenant de la dégradation de la créatine constituant du tissu musculaire.

Fanconi : affection rénale caractérisée par des troubles des fonctions tubulaires entraînant une fuite trop importante de substances de l'organisme dans les urines.

Fibrome : tumeur bénigne du tissu conjonctif fibreux.

Fibrose : augmentation pathologique du tissu conjonctif contenu dans un organe.

Glomérulonéphrite : toute maladie rénale caractérisée par une atteinte des glomérules (unité de filtration du rein).

Hématome : collection de sang dans un organe ou dans un tissu, faisant suite à une hémorragie.

Hémodialyse : méthode d'épuration du sang au moyen d'un rein artificiel.

Hémogramme : numération des éléments figurés du sang (Gb, GR, Plaque).

Hémolyse : destruction des globules rouges.

Hyperkaliémie : augmentation anormale de la kaliémie (taux de potassium dans le plasma) au dessus de 5 millimoles par litre.

Hyperuricémie : augmentation du taux d'acide urique dans le sang.

Hodgkin : affection cancéreuse touchant essentiellement les ganglions lymphatiques et les autres organes lymphoïdes (rate, foie) sous forme de lymphome.

Homéostasie : processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (ensemble des liquides de l'organisme) entre les limites des valeurs normales.

Immunosuppresseur : médicament qui atténue ou supprime les réactions immunitaires de l'organisme.

Leucémie : prolifération cancéreuse, c'est-à-dire incontrôlée, de cellules précurseurs des globules blancs normaux dans la moelle osseuse et dans le sang.

Lymphome : toute prolifération cancéreuse prenant naissance dans le tissu lymphoïde et, en particulier dans les ganglions lymphatiques.

Lymphome malin nom hodgkinien : toute prolifération cancéreuse autre que la maladie de hodgkin prenant naissance dans le tissu lymphoïde et, en particulier, dans les ganglions lymphatiques.

Maladie de vaquez : maladie caractérisé par une prolifération maligne des précurseurs des globules rouges.

Métastase cancéreuse : foyer de cellules cancéreuses provenant d'un cancer initial, dit primitif, et développé sur un autre organe.

Microangiopathie : toute maladie atteignant les vaisseaux sanguins de petit calibre.

Nécrose : mort d'une cellule ou d'un tissu organique.

Néoplasie : tissu nouvellement formé d'une tumeur bénigne ou maligne.

Oligurie : diminution de volume des urines (moins de 500 millilitres par 24 h).

Plasmaphérèse : technique transfusionnelle permettant de prélever du plasma chez un donneur de sang ou chez un malade.

Pneumonie : infection du poumon provoqué par une bactérie ou par un virus.

Prodrogue : substance médicamenteuse dont le principe actif a besoin d'être transformé par les enzymes situées dans les cellules (du foie essentiellement) pour avoir une action thérapeutique efficace.

Radical libre : molécule présente dans certaines cellules et possédant en périphérie un électron célibataire et se libérant facilement, les radicaux libre seraient très toxiques pour les cellules s'il n'existait des substances chargées de les neutraliser.

Résine : substance synthétique utilisée dans la confection d'appareils d'immobilisation des membres ou des articulations ainsi qu'en chirurgie dentaire.

Rosh : éruption cutanée de courte durée survenant au cours d'une maladie fébrile, que celle-ci soit d'origine infectieuse ou parasitaire, ou encore au cours d'une intoxication médicamenteuse.

Sarcome : variété de cancer se développant aux dépens du tissu conjonctif.

Thrombolytique : médicament utilisé pour détruire les caillots formés dans la circulation sanguine, son efficacité est d'autant plus grand que le caillot est plus récent.

Thrombopathie : affection caractérisée par un trouble de fonctionnement des plaquettes sanguine, sans diminution de leur nombre.

Urémie : taux d'urée dans le sang ou l'ensemble de manifestation caractéristique de l'insuffisance rénale.

Abréviation :

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

CCNU : [1-(2-chloroethyl)-3-cytohexyl-1-nitrosouréal].

Cm³ : centimètre cube

FDUMP : Fluoro-désoxyridine monophosphate.

GSH : Glutathion.

H : heure.

IV : intraveineuse.

IM : intramusculaire.

J : jour.

mg/m²/j : milligramme par mètre carré par jours.

mg/kg : milligramme par kilogramme

mg/m² : milligramme par mètre carré.

PH : Ptentiels d'hydrogène.

P-gp : Parmeabilityglucoprotéine.

SCF : Stem cell factor.

SNC : Système nerveux central

% : pour cent.

μ mol : Micromole.



Introduction

INTRODUCTION :

Le cancer est un ensemble de maladies malignes correspondant à une prolifération cellulaire anormale qui échappe aux phénomènes de régulation. Cette transformation en cellules cancéreuses est une mutation génétique aboutissant à une prolifération des cellules qui entraîne des troubles locaux et à distance. A l'heure actuelle le cancer est un important problème de santé publique. En effet, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) est estimé, en 2002, que le nombre de nouveaux cas de cancer dans le monde est 10,9 millions (5,8 pour les hommes, 5,1 pour les femmes) et le nombre de décès par cancer a été estimé à 6,7 millions (3,8 pour les hommes, 2,9 pour les femmes) (Pagés G., 2006).

Le traitement traditionnel de cancer inclut la chirurgie d'exérèse (CHX), la radiothérapie (RT) et la chimiothérapie (CT). Les deux premières ont une action purement locale, la troisième à une action systémique (Devuler B., 1998).

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 (Cherif A., 2003).

Les anticancéreux comptent parmi les produits chimiques les plus puissants et les plus toxiques, également peu de familles médicamenteuses ont connu un développement aussi important et rapide que celle des agents anticancéreux. Ces agents anticancéreux attaquent les cellules cancéreuses et ils détruisent par la même occasion les cellules sains de l'organisme et induisent des effets secondaires tel que l'atteinte de la moelle osseuse, la chute des plaquettes, globule blancs et anémie, les perturbations des métabolismes hépatique, rénal, cardiaque... (Cherif et al., 2003).

La néphrotoxicité est habituellement dose dépendante et liée surtout de la thérapie de cisplatine. fréquemment la néphrotoxicité est douce et réversible, cependant elle peut devenir représenter un danger pour la vie et irréversible à des dosages plus élevées (Finly RS et al., 1985).

Le but de notre travail est la compréhension de la biologie du cancer, son traitement chimique et les principaux agents anticancéreux. En fin, nous allons étudier les effets secondaires de ce traitement sur les reins.

Chapitre I

Généralité sur le cancer

I.1- Historique du cancer

Le cancer n'est pas une maladie nouvelle, en fait, il est aussi ancienne, que l'humanité aussi bien chez les plantes que chez les animaux, par exemple, on a trouvé des traces de cancer un million ans avant le 1^{ère} chrétiennes de cancer des os sur le squelette des animaux préhistoriques fossilisés (dinosaures), et un million cinq cent ans avant J.C dans les momies égyptiennes. Toutefois, ce n'est que depuis une cinquantaine d'années, que le cancer est devenu une des principales causes de décès. En grec le mot cancer à la même origine que le mot « crabe » parce que la maladie faisait penser à un crabe qui dévorait les organes (Landry G., 2002 ; Cabanne et al., 1980).

I.2- Définition :

Le cancer est une maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante au sein d'un tissu normal de l'organisme (Lemaire V., 2000), ces cellules dérivent toutes d'un même clone qui acquit certaines caractéristiques qui lui permettent de se diviser indéfiniment et donnent naissance à une tumeur (Scotté et al., 2002), il y a deux sortes de tumeurs : les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. Les tumeurs bénignes ne sont pas cancéreuses, même si elles peuvent prendre la place des cellules normales, elles ne se répandent pas dans d'autre partie du corps.

Les tumeurs malignes sont cancéreuses, après certain temps, elles laissent s'échapper des cellules anormales qui vont se déplacer vers d'autres parties du corps, ces cellules vont à leur tour se reproduire et former d'autre tumeurs. C'est ce qu'on appelle des métastases. Ainsi un cancer prend le nom de l'endroit où la première tumeur est apparue (Gilles L., 2002).

I.3- Cancers, maladies des gènes :

Le fait que les cancers sont avant tout des maladies des gènes est connu depuis longtemps, sur la fois de plusieurs arguments, en particulier le fait que les cellules cancéreuses sont porteuses des anomalies chromosomiques, le fait que certains cancers surviennent dans le cadre d'une prédisposition génétique, ou encore le fait que les agents cancérogènes sont les plus souvent, au départ, des agents mutagènes (Jacques R et al., 2006). Donc les altérations de certains gènes sont la cause de la transformation maligne des cellules, ainsi intrinsèquement, le cancer est une maladie d'ADN, cette affirmation ne veut pas dire que la part de cette maladie liée à l'environnement soit faible, bien au contraire, la plus part des cancers naissent des interactions entre l'environnement (exposition aux carcinogènes) et les gènes (Bargne A et al., 1999 ; Costes FP et al., 2005).

I.4- La transformation de la cellule saine à la cellule maligne :

Les cancers réalisent des masses tumorales qui possèdent un certain nombre de caractères qui constituent probablement le résultat de la transformation graduelle et progressive de l'état de la cellule normale à celui de la cellule cancéreuse qui est caractérisée par une dynamique de reproduction bien particulière, elle adapte un rythme de multiplication supérieur à celui des cellules du tissu d'origine, par ailleurs, cette croissance est anarchique et ne répond à aucune logique (Scotté et al., 2002).

Les cellules cancéreuses ont un aspect anormal, leur noyau est souvent volumineux, de taille irrégulière et souvent hyper-chromatique avec des nucléoles plus nombreux et mieux visible, la cellule cancéreuse est caractérisée également par une diminution

importante du nombre de mitochondries qui deviennent irrégulière, de taille variable (Yaker., 1985 ; Costes FP et al., 2005). Le cytoplasme est réduit et basophile avec l'augmentation du nombre de mitoses et l'activité proliférative (Asselah F., 2004). La croissance désordonnée d'une tumeur est expliquée par l'anomalie de la membrane de cellules (désorganisation tissulaires anarchiques et modification des antigènes de surface : les marqueurs tumoraux) (Casassus P., 1994). Ces caractères ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvés dans d'autres processus (effet des radiations vives,...), et ils ne sont pas constants : des cellules cancéreuses peuvent présenter une morphologie normale (Asselah F., 2004).

Les cellules cancéreuses expriment un gène dont le produit a pour effet d'empêcher la mort cellulaire. C'est ainsi que l'on peut dire qu'une cellule cancéreuse est immortelle (Lénaire V., 2000).

Les cellules cancéreuses sont aussi fonctionnellement différentes des cellules normales par la modification de la synthèse de certaines protéines : par une répression de certains gènes ou par expression d'autres gènes, et par la modification de la composition des glycoprotéines de la membrane, ce qui entraîne l'apparition de certains antigènes de surface, et des modifications de la perméabilité membranaire (Scotté et al., 2002). Par ailleurs, il n'existe pas de caractères métaboliques marqués et constants dans des cellules cancéreuses (Schorderet M et al., 1992).

I.5- Le mécanisme génétique de l'oncogenèse :

Qu'est-ce qui porte une cellule parfaitement normale à devenir anormale ? Il existe plusieurs facteurs qui ne peuvent être modifiés tel que l'âge, le sexe et le bagage génétique (Centre de..., 2004). Le tabagisme, une mauvaise alimentation, un excès de poids, la sédentarité, la consommation d'alcool et l'exposition excessive au soleil sont autant de facteurs de risque modifiables bien documentés de plusieurs formes de cancer (Stein CJ., 2004). Les virus sont la deuxième cause de cancer (Gerard J et al., 1995). Le pouvoir carcinogène de certaines de ces agents est liée à son pouvoir mutagène (Vasseur M., 1989). Des travaux de recherche intensifs sont maintenant axés sur l'étude des oncogènes et des anti-oncogènes (Gerard J et al., 1989) :

I.5.1- Oncogènes :

Au sens strict, les oncogènes sont les formes mutées de gènes cellulaires appelés proto-oncogènes, les protéines produites par les proto-oncogènes stimulent et régulent les processus moléculaires de la prolifération cellulaire. Les protéines résultant de l'altération génétique quantitative (protéine produite en excès) ou qualitative (protéine hyperactive ou non régulée) prennent le nom d'oncoprotéines (Scotté et al., 2002), ils sont stimulés lors de la transformation maligne, ils codent pour des facteurs qui entraînent la perte de contrôle de la croissance cellulaire (HanaNhn D et Weimberg PA., 2002) ; un grand nombre entre elles sont des facteurs de transcription, des facteurs intracellulaires de transmission du signal et les tyrosines kinases, d'autres jouent un rôle dans la prolifération et la survie cellulaire (Garnger E., 2005).

I.5.2- Anti-oncogènes:

On considère maintenant comme gène suppresseur de tumeurs tout gène dont la perte de fonction participe à l'oncogenèse (Bignon YJL et al., 2005). La participation des anti-oncogènes nécessite le plus souvent une altération concomitante des deux allèles du même gène, nécessaire pour aboutir à une perte de fonction, mais dans certains cas,

l'altération d'un seul allèle d'un gène suppresseur de tumeur peut contribuer à l'oncogenèse, la protéine mutée entravant la fonction de la protéine normale ; c'est le cas de P53, qui un facteur de la transcription ; inducteur de l'apoptose. Dans les cellules tumorales, le P53 est perdu ou inactivé par mutation ; donc les cellules cancéreuses ne peuvent amener cet arrêt. Elles sont alors moins stables et peuvent accumuler des mutations à un taux élevé, menant à une sélection rapide de clones malignes (Dandolo L., 2005).

I.5.3- gène de réparation :

D'autres gènes plus récemment identifiés participent à la réparation de l'ADN lorsqu'il est lésé, on les appelle aussi gènes « caretakers » parce qu'ils contrôlent l'intégration du génome. Un déficit d'un de ces gènes entraîne l'accumulation de mutation favorisant l'apparition de cancers (Scotté et al., 2002).

I.6- Cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire est un mécanisme conservé par lequel les cellules eucaryotes se dupliquent. Dans l'organisme, l'homéostasie des tissus résulte entre les cellules qui sont mortes et les cellules nouvellement formées. Ce contrôle de l'homéostasie est permis par la connexion entre le cycle cellulaire et la mort cellulaire programmée (apoptose) (Espie M et al., 1992).

Le cycle cellulaire comprend quatre étapes dont la chronologie obéit à une séquence bien déterminée :

- en phase G1, la cellule synthétise les matériaux nécessaires à sa division (désoxyribonucléotides, enzymes, protéines,...) mais ne réplique pas son ADN (cellule diploïde 2n) ;
- en phase S, la réplication des chromosomes entraîne un doublement de la teneur en ADN, passant au niveau 4n.
- la phase G2, coïncide avec l'élaboration des protéines du fuseau (cytosquelette) puis à la séparation des deux centrosomes.
- la phase M, se traduit par la division de la cellule tétraploïde (4n) en deux cellules filles diploïdes (2n) (Schorderet.M et al., 1992 ; Yaker., 1985).

Les cellules non engagées dans ce cycle (cellule quiescente ou à l'état de repos) sont classées dans la catégorie G₀ (Bernades-Genisson V., 2003).

Le temps de cycle (TC) est la somme de ces différentes phases, il est à noter que le TC des cellules tumorales ne diffère pas beaucoup de celui des cellules saines (Audhoy.B et al., 1996), et varie dans des limites assez étroites (12h à 4J) quelque soit le type de tumeur conservé et son temps de doublement. La connaissance de ces différentes phases constitue un élément utile à la mise en application d'un traitement chimiothérapique efficace des tumeurs malignes (Yaker., 1985 ; Andhoy B et al., 1996) (fig 1)

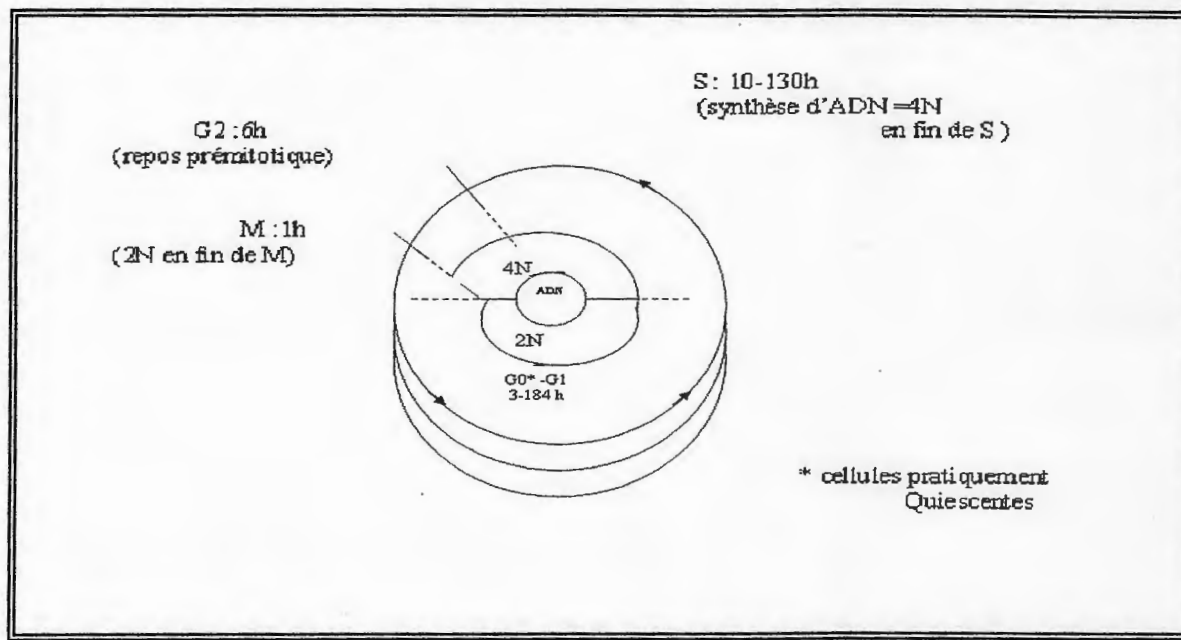


Figure 1: Schéma et phase du cycle cellulaire des cellules cancéreuses (Schorderet M., 1992).

I.7- L'évolution du cancer :

Un cancer est cliniquement décelable quand il est constitué de 10^9 cellules (1 cm^3) à 10^{12} cellules, il entraîne la mort de l'individu. Toutes ces cellules sont les filles d'une seule cellule devenue cancéreuse.

L'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse, puis vers un cancer clinique est longue et comporte quatre phases : une phase d'initiation, une phase de promotion, une phase de progression tumorale et une phase de métastase (Scotté et al., 2002).

I.7.1- Phase d'initiation:

La phase d'initiation consiste à la transformation d'une cellule normale en cellule "initiée" à travers le développement de défauts génétiques. L'initiation tumorale, est une étape irréversible qui passe par l'exposition de cellule normale à un agent initiateur qui peut induire une mutation dans un proto-oncogène ou des agents suppresseurs de tumeurs. Donc les cellules perdent le contrôle de la division homéostatique de la différenciation ou de la mort cellulaire (apoptose) (Vogelstein et Finzler., 1993).

I.7.2- Phase de promotion:

la phase de promotion de la tumeur est le résultat de l'action prolongée (plusieurs années) de facteurs promoteurs (carcinogène) et se traduit par une multiplication active des éléments cellulaires dont la cellule cancéreuse donne naissance à une " maladie cancéreuse" (Casassus P., 1994). Les mécanismes impliqués dans le phénomène de la promotion tumorale demeurent encore mal connus. Il semblerait que les perturbations des mécanismes de signalisation cellulaire notamment par une surexpression d'oncogènes joueraient un rôle essentiel (Weinstein., 1988). Un autre mécanisme permettant l'expansion clonale des cellules initiées serait l'inhibition de leurs capacités de

communication intercellulaire qui échapperaient alors aux mécanismes de régulation des cellules normales (Yamazaki ., 1991).

I.7.3- Phase de progression:

la phase de progression correspond à la croissance des cellules malignes dont le phénotype est irréversible. Cette phase se caractérise par une grande instabilité génomique, il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment de l'invasion tumorale et de la capacité métastatique (Boyer., 1999 ; Scotté et al., 2002).

I.7.4- Phase de métastase:

A partir d'un site extérieur d'un siège du foyer cancéreux initial (cancer primitif), des cellules néoplasiques se détachent et vont former à distance du foyer tumoral initial, des métastases (cancers secondaires) (Asselah F., 2004)

Les cellules cancéreuses se déplacent par:

- la voie sanguine : Elles empruntent la circulation veineuse jusqu'au cœur d'où elles sont renvoyées vers des multiples organes.
- la voie lymphatique : les ganglions sont reliés entre eux par des canaux (c'est ce que l'on appelle le système lymphatique), ce qui permet aux cellules malignes d'envahir l'ensemble du système. Le temps qui sépare l'apparition de cancer et la production de métastases est très variable, il dépend du type de cancer et de sa taille ; plus sa taille est importante plus le risque de métastases est grand. Les métastases ont des destinations privilégiées : les poumons, le foie, les ganglions, le cerveau, les os, et plus particulièrement la moelle osseuse (Eidler., 2003 ; Steeg., 2003).

Les métastases peuvent rester longtemps cliniquement silencieuses (plusieurs années) avant de se mettre à proliférer (Domart A et Bourneuf J., 1989) (fig 2).

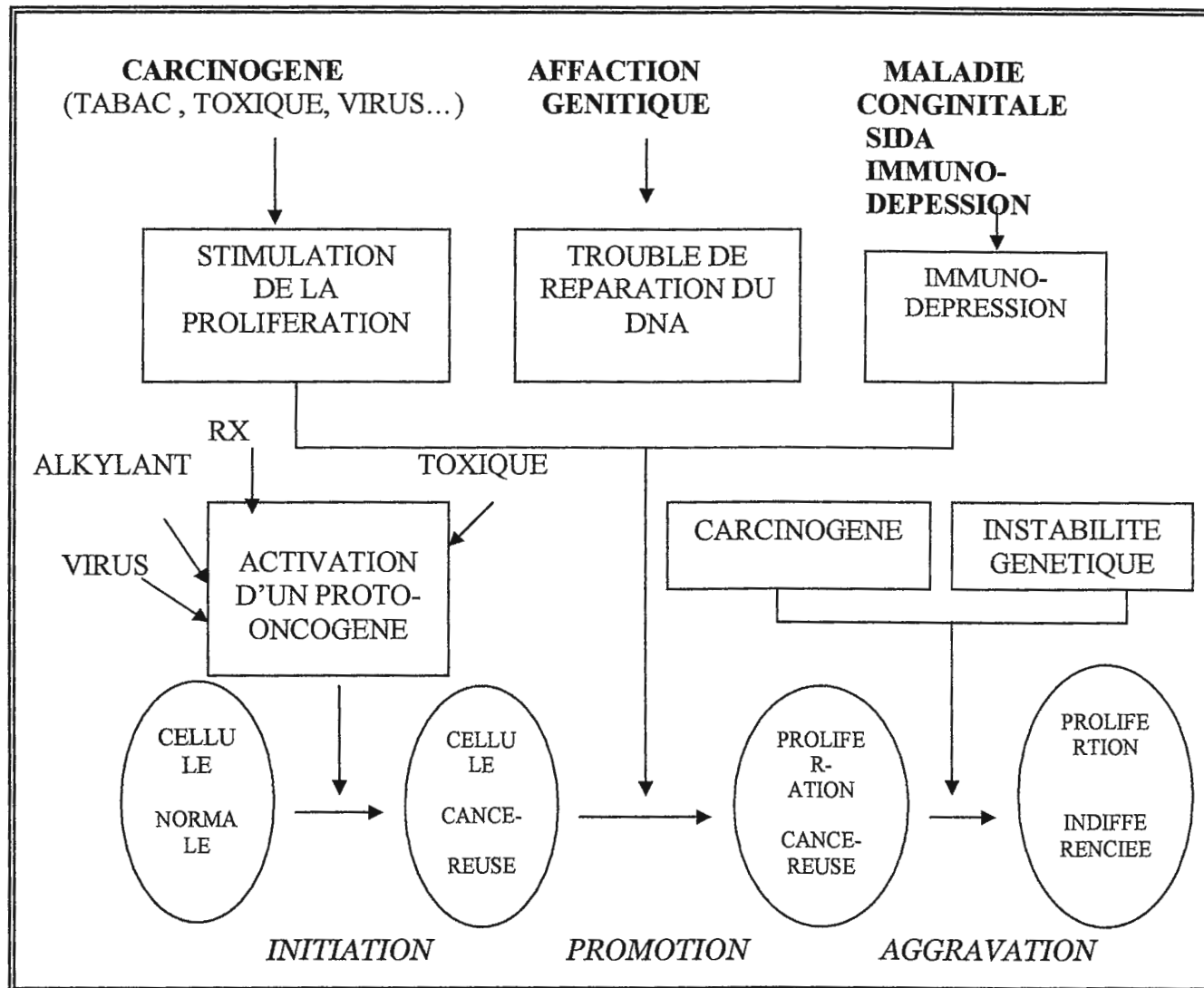


Figure 2 : La cancérogenèse (Cassasus P., 1994)

I.8- Le diagnostic de cancer :

Le diagnostic de cancer est établi devant un symptôme d'alerte ou l'on cherche à découvrir une tumeur en l'absence de symptôme.

Le diagnostic résulte d'une synthèse des données de l'anamnèse, de l'examen clinique, des données de l'imagerie et des données de laboratoire ; par principe et dans la quasi-totalité des cas, il faut exiger comme preuve un examen anatomopathologique. L'ensemble de la démarche diagnostique doit se terminer par le bilan d'extension qui va conditionner la stratégie thérapeutique au mieux définie (Scotté et al., 2002 ; Demarche D., 2005).

I.8.1-L'examen clinique :

C'est l'élément fondamental, il va rechercher des signes d'une pathologie tumorale maligne. Il est basé sur l'interrogatoire et l'examen physiologique.

L'interrogatoire est une phase essentielle, il doit s'attarder à rechercher la nature, le date d'apparition des signes fonctionnels, le traitement qui ont été entrepris et leur résultat. Il conviendra de faire préciser les antécédents personnels, médicaux et

chirurgicaux, ainsi que les antécédents familiaux à la recherche de facteurs héréditaires prédisposant au cancer (Demarche D., 2005).

L'examen physiologique commence par l'appréciation de l'état général quantifiée par des échelles spécifiques à la cancérologie, il précise le poids actuel, le poids habituel et la taille (Demarche D., 2005).

L'examen clinique n'aboutit qu'à un diagnostic de présomption. Le diagnostic définitif ne peut être qu'un diagnostic histologique. C'est très exceptionnellement que le traitement devra commencer sans cette preuve. Dans la règle, tout projet thérapeutique requiert un diagnostic anatomo-pathologique (Scotté et al., 2005).

I.8.2- Anatomie pathologique :

sans exception, c'est une faute de débiter un traitement sans preuve histologique ou au minimum cytologique de certitude.

I.8.2.1- Cytologique :

Les cellules sont recueillies soit par ponction d'une masse, soit par ponction d'un épanchement, soit par exfoliation. L'examen cytologique permet le diagnostic du cancer à cause des anomalies cytologiques, mais à l'exception des leucémies il est insuffisant à lui seul pour affirmer la particularité de la tumeur puisque la structure de celle-ci ne peut être définie (Scotté et al., 2002).

I.8.2.2- Biopsie :

C'est un prélèvement d'un fragment de tissu ou d'organe à des fins d'examen microscopique. Elle permet ainsi le diagnostic d'une anomalie locale, par exemple une tumeur ou de symptômes généralisés. Plusieurs biopsies successives peuvent être pratiquées pour vérifier que l'évolution de la maladie est favorable sous traitement (Morin Y., 2002).

L'examen anatomo-pathologique peut être fait en pré-opération : soit sur un prélèvement par endoscopie qui permet d'observer la tumeur et de faire des prélèvements précis, soit sur des prélèvements obtenus par imagerie interventionnelle. (Alison., 2002 ; Guido., 1995).

I.8.3-Imagerie radiologique (exploration radiologique) :

I.8.3.1- Radiologie conventionnelle :

Elle consiste à utiliser deux types de techniques, les dites standard qui n'utilisent aucun artifice particulier : mammographie, radiographie du thorax, des os ; ces deux dernières pouvant le cas échéant, elles peuvent être complétées par des tomographies qui préciseront les caractères de l'image pathologique grâce à des coupes sériées de l'organe étudié ; les autres dites après opacifications qui imposent l'utilisation de produits de contraste opaques aux rayons X (sulfate de baryum, produits codés) (Yaker., 1985)

I.8.3.2- Technique récentes d'exploration radiologique :

A- Tomodensitométrie (TDM) :

C'est un examen radiologique utilisant le tomographe, on scanner à rayons X, qui permet d'obtenir sous forme d'image numérique, des coupes très fines des organes examinés (Morin Y., 2002).



B- Echographie :

Cet examen est peu coûteux, simple et non invasif et à demander en première intention pour une masse abdomino-pelvienne. Il visualise correctement les voies biliaires, le foie, les reins, parfois le pancréas et même le péritoine, la prostate par voie endo-rectale ...

L'échographie vaginale est très sensible pour détecter des lésions endométriales. Si la cavité utérine est peu visible, l'instillation de sérum physiologique permet de préciser les lésions endocavitaires (Karison., 1995 ; Change., 1993).

C- Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Cette technique utilise un champ magnétique dans lequel est placé le patient. Ce champ magnétique fait « résonner » les noyaux d'hydrogène contenus dans les différents tissus et provoque ainsi l'émission de signaux électromagnétiques qui traités par ordinateur, permettant d'obtenir sur un écran l'image de la tranche de section soumise au champ magnétique, cette image permet d'identifier les tissus et les organes (Yaker., 1985).

I.8.4- Exploration scintigraphique :

La scintigraphie est une technique d'imagerie médicale fondée sur la détection des radiations émises par une substance radioactive introduite dans l'organisme et présentant une affinité particulière pour un organe ou un tissu. La scintigraphie permet l'exploration d'un organe ou d'un appareil grâce aux différences de degré de fixation par les tissus des molécules marquées (Yeker., 1985 ; Morin Y., 2002).

I.8.5- Examen endoscopique :

C'est l'exploration d'une cavité, naturelle ou non, par l'intermédiaire d'un tube optique muni d'un système d'éclairage appelé endoscope. De nombreux organes peuvent bénéficier d'une étude endoscopique : l'œsophage, l'estomac, le côlon, le rectum ... etc.

I.8.6- Biologie (marques biologique) :

Ce sont des molécules produites par les cellules normales qui se trouvent en faible concentration dans le sang ; dans le cas de cancer, la production en est augmentée, et le marqueur est retrouvée dans le sang a concentration élevé.

Tous les cancers ne s'accompagnent pas d'une élévation d'un marqueur spécifique ; à l'inverse, le taux de ces substances peut parfois être élevé en raison d'une pathologie non tumorale. Les problèmes de diagnostic différentiel entre tumeur et pathologie non tumorale ne se posent que pour des augmentations modérées des taux. Les taux élevés sont toujours associés à des tumeurs (Scotté et al., 2002).

Chapitre II

Le Traitement De Cancer

II.1- Les formes de Traitement de cancer :

Il n'existe pas de traitement général valable pour tous les cancers, pas même pour tous les cas d'un même cancer. Plus on progresse dans la connaissance des mécanismes intimes de la cancérisation et des facteurs généraux et individuels dont elle dépend, mieux on est amené d'adapter un traitement à chaque cas particulier (Domart A et Bourneuf J., 1989). Les différentes stratégies thérapeutiques sont soit locaux ou systémiques.

II.1.1- Traitements locaux :

Longtemps, le cancer reste une maladie localisée, la chirurgie, souvent en association avec la radiothérapie, reste l'arme anticancéreuse par excellence, celle capable de guérir, au parfois de mutilations importantes (Robert J et Hoerni B., 2001).

La chirurgie demeure l'un des traitements essentiels du cancer. Ses indications et ses techniques ont évolués durant ces dernières décades (Ficher GN., 2002). La chirurgie seule guère près de tiers de cancéreux, elle peut être a visée curatrice ou palliative (Domart A., 1989), et d'autant plus efficace qu'elle est précoce et plus large et que la tumeur n'est pas encore métastasée (Talbert M et Willoquet G., 2004). Dans d'autre cas, la chirurgie doit se contenter de diminuer la taille de la tumeur pour faciliter l'efficacité de la chimiothérapie (Ficher GN., 2002).

La radiothérapie fait appel à des rayons X, des rayons gamma, des électrons et d'autres formes de radiation de haute énergie pour détruire localement une masse tumorale (Bouchard L., 2005). La plupart des données radiobiologiques indiquent que l'ADN est la cible la plus important pour les effets biologiques des radiations ionisantes (Daly Schweitzer., 1998). La radiothérapie est utilisée soit de façon exclusive, soit en association avec la chirurgie et les traitements médicaux (Baillet F., 1999).

En plus de la chirurgie et de la radiothérapie, le traitement local de cancer peut être pratiqué par la thermo thérapie.

L'utilisation thérapeutique de chaleur consiste à élever la chaleur de la tumeur traitée entre 42° et 43° en moyenne. Elle est souvent liée à la radiothérapie ou à la chimiothérapie (Di palma M., 1994).

II.1.2- Traitement systémiques :

Contrairement à la chirurgie, à la radiothérapie et à la thermo thérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et chimiothérapie constituent un traitement systémique, c'est-à-dire qu'elles peuvent atteindre toutes les parties du corps et détruire les cellules cancéreuses, partout où elles se trouvent (stade métastatique) (Bouchard L., 2005).

L'immunothérapie consiste à administrer des substances qui modulent les défenses immunitaires (immuno-modulateurs) telles les interférons et les interleukines. Ce traitement vise à stimuler les moyens par les quels l'organisme se défend contre les cellules cancéreuses. Aujourd'hui, il existe des traitements avec des anticorps monoclonaux pour certains types de lymphomes et de cancers de sein (Glaus A et Durrer A., 2004).

L'hormonothérapie est un traitement qui empêche l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses (Biotech O., 2004), elle a donc pour but de supprimer les messages de prolifération soit par suppression de sécrétion hormonales par les glandes endocriniens, soit par blocage de stimulation hormonale au niveau cellulaire en administrant des antihormones (antagonistes) ou par inhibition enzymatiques comme par exemple, les antiaromatases utilisées dans le cancer de sein qui bloquent la conversion d'androgènes en oestrogènes (Lledo G et Artru P., 2003).

Au state de dissémination de la maladie cancéreuse ou pour la prévenir, la chimiothérapie trouve sa place, rarement en situation de guérir, mais généralement en situation de palliative (Robert J et Hoerni B., 2001).

II.2- Le choix de traitement :

La recherche médicale à pour mission de faire progresser non seulement la connaissance des maladies, mais encore et surtout le nombre et la qualité des traitements, où avant de commencer une étude, on établit un protocole de traitement approprié à un type et un stade précis d'une maladie cancéreuse. Le protocole sera strictement respecté (Glaus A., 2004).

En effet, le choix des médicaments constitue la décision la plus importante de tout le traitement médical. la chimiothérapie ne peut être institue que pour certain types des tumeur dont il faut avant tout définir la nature, la localisation et l'évolution du tumeur. Il convient donc d'assurer en premier lieu que la tumeur a vraiment dépassé le stade où l'ablation chirurgicale totale est possible.

Les facteurs propres au patient (son age, son état générale et sa forme physique) sont souvent essentiels pour le choix du traitement pharmacologique. Dans le cas des enfants il convient de traiter les néoplasies selon des schémas différents de ceux appliqués pour les adultes. Pour un adulte de plus de 60-70 ans surtout si son état général est altéré du fait de la dissémination tumorale, le choix du traitement doit être déterminé avec une attention particulière (Libri RSC et grandi., 1994).

II.3- La chimiothérapie :

Il y a trente ans, on ne disposait d'aucun traitement valable pour les tumeurs malignes en phase avancée ; les néoplasies à localisation incertaine qui ne pouvaient être retirées ou irradiées avaient alors une issue toujours fatale en une courte période, une fois le diagnostic formulé.

Aujourd'hui, la situation à changer, même s'il reste en cors beaucoup à faire pour arriver à un contrôle satisfaisant des tumeurs avec un traitement médical, certains néoplasies sont définitivement guérissables à l'aide de la chimiothérapie (Libri RCS et Grandi., 1994).

La chimiothérapie est d'enrayer ou de ralentir l'évolution de la prolifération tumorale. Elle est plus efficace sur les cellules qui se divisent rapidement que sur les cellules quiescentes, et il n'y a pas de sélectivité de la chimiothérapie sur les cellules cancéreuses (Chauffert B., 1994).

II.3.1- De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée :

Dans le cadre de la chimiothérapie classique, il y a une cinquantaine de médicaments, tous agissant sur la multiplication cellulaire.

Les processus de découverte de ces agents ont été nombreux. Des études mise en place par le *National Cancer Institute* (NCI) dès 1955 sur un modèle de leucémie de souris transplantée *in vivo*, qui a permis de découvrir les propriétés anticancéreuses de nombreux produits naturels (l'antracycline, la première moutarde azoté) et synthétiques (les alkylants).

Vers la fin des années 1980, le choix d'étude s'est porté sur un modèle *in vitro* constitué par un ensemble de lignées cellulaires tumorales humaines d'origine histologique variée avec l'espoir d'identifier des molécules actives contre chaque type tumoral (Monks A et al., 1991).

Le choix de l'*in vitro* par rapport à l'*in vivo* a été fait pour des raisons de coût, d'efficacité, de rapidité, de simplicité, etc., sans tenir compte du fait que les propriétés antiprolifératives *in vitro* étaient distinctes de celles *in vivo* (Robert J et Bonnet., 2004).

Au cours de la décennie 1995-2005, un travail de caractérisation des 60 lignes cellulaires a permis de lier des propriétés cellulaires et moléculaires (Caryotype, mutation d'un proto-oncogène, etc.) (Scherf U., 2000).

Maintenant la thérapie génique est une approche qui se base sur le remplacement d'un gène défectueux, responsable de la maladie, par un gène intact (Chérif A et al., 2001).

Toutes les voies contribuant à la l'oncogenèse font actuellement l'objet de recherche de thérapie ciblée qui porte l'espoir pour les années à venir : réception et transduction des signaux de prolifération, cycle cellulaire, apoptose, immortalisation cellulaire, invasion et métastase, angiogenèse (Druker B., 2002).

II.3.2- La polychimiothérapie :

La monochimiothérapie, à savoir l'administration d'un seul médicament anticancéreux, a aujourd'hui des applications limitées dans le traitement des néoplasies à grande prolifération (leucémie et lymphomes).

La monochimiothérapie est généralement réservée aux cas où : la polychimiothérapie n'est plus efficace ; les patients ont plus de 70 ans ; ou le tableau clinique se complique d'autres maladies (cardiovasculaires, rénales, etc.) (libri RCS et Grandi., 1994).

L'apparition de molécules nouvelles, au mode d'action par fois proche, a conduit à rationaliser les modalités d'associations d'anticancéreux qui sont devenue la règle en matière de traitement chimiothérapique. La conception de la réalisation d'une polychimiothérapie repose sur un bénéfice en terme d'indice thérapeutique par rapport à la monochimiothérapie (Schordert M et al., 1992). D'un point de vue clinique, l'association de plusieurs médicaments cherche à :

- Augmenter la fréquence, l'importance et la durée des rémissions et surtout des rémissions totales ;

- Empêcher ou retarder l'apparition des phénomènes de résistances cellulaires ;

- Accroître la tolérance du patient à l'action toxique des médicaments utilisés par des variations adaptées de leur dosage et leur administration (thérapie cyclique ou intermittente) (Libri RCS et Grandi., 1994).

II.3.2.1- Bases de la polychimiothérapie :

Les associations chimiothérapiques, quels que soient leurs avantages en terme d'activité anticancéreuse, ne sont utilisables en clinique qu'en absence de majoration excessive des effets indésirables. Certains principes généraux peuvent être dégagés :

- Tout médicament doit avoir individuellement une activité thérapeutique certaine vis-à-vis du néoplasie et être administré en une seule dose efficace.
- Recourir à l'association de médicaments pour les quels il n'existe pas de compétition pour l'élimination ou catabolisme des formes actives ;
- Les médicaments du protocole thérapeutique ne doivent pas induire, si possible, ni de toxicité superposable, ni de résistance croisée entre eux. Ainsi il faut éviter l'association de médicament anticancéreux ayant une toxicité aiguë semblable si cette toxicité est de gravité importante et incomplètement réversible ;
- Utilisation de médicaments de mécanisme d'action différent. Ce choix peut reposer sur la démonstration d'une additivité des effets (séquentielle ; simultanée ; complémentaire) ;
- Utilisation de médicaments ayant des propriétés différentes sur le cycle cellulaire (synchronisation et recrutement) ;
- Si possible, l'état générale du patient doit être correct et sa réserve médullaire adéquate, dans le cas de l'insuffisance de certains organes il faut vérifier l'absence d'incompatibilité entre les médicaments ;
- En établissant le protocole thérapeutique et le dosage des médicaments, il convient d'essayer de prendre en compte les caractéristiques cinétiques de la néoplasie (Libri RCS et Grandi., 1994 ; Schorderet M et al., 1992 ; Marty M et al., 1988).

II.3.2.2- Les avantages :

Aujourd'hui, la polychimiothérapie est appliquée comme premier traitement dans la quasi-totalité des néoplasies à traitement médical spécifique. D'un point de vue général, on peut affirmer que la polychimiothérapie :

- Accroître le pourcentage de remissions complètes (surtout dans le cas de leucémie, de carcinome, du testicule...) ;
- Accroître la destruction des cellules cancéreuses dans les limites d'une toxicité acceptable ;
- Empêcher ou retarder la résistance cellulaire ;
- Augmenter la tolérance au traitement cyto-réducteur par l'administration intermittente de cytotoxiques stimulant la reprise des cellules de la moelle osseuse et de la muqueuse gastro-intestinale ;
- Favoriser un traitement destructeur de cellule plus sélectif

La polychimiothérapie anticancéreuse constitue donc le traitement le plus efficace, mais, en revanche il y a de possibilité d'interférence négative entre les différents médicaments (Libri RCS et Grandi., 1994).

II.3.2.3- Modalité d'administration de polychimiothérapie :

Beaucoup de traitements anticancéreux forment une solution non neutre et souvent réactive. Le risque d'incompatibilité physico-chimique est mal connu et justifie de ne pas les associer simultanément. En pratique, quand l'administration d'anticancéreux est discontinuée, il est conseillé d'utiliser une perfusion neutre (sérum glucose isotonique), et d'injecter successivement chacun des médicaments en respectant un intervalle de temps suffisant entre chacun des administrations pour que le rinçage de la ligne de perfusion soit effectué.

Les administrations de longue durée conduisent à associer plusieurs médicaments : chacun des médicaments est constitué et administré à l'aide d'un flaconnage séparé, les lignes de perfusion rejoignant la ligne principale le plus près possible du site

d'administration intraveineuse. Il est ainsi possible d'administrer deux à deux : cytarabine et antracycline, fluorouracil et cisplatine (Schorderet M et al., 1992 ; Marty M et al., 1988).

Généralement, le traitement par la chimiothérapie s'effectue dans un cycle dit « cycle de chimiothérapie ». Un traitement compte quatre à six cycles, voie plus ; l'intervalle entre deux cycles permet aux cellules saines de se régénérer. La plupart des cytostatiques bloquent la production du sang dans la moelle osseuse et font baisser provisoirement le nombre des globules blancs et des plaquettes. Un nouveau cycle ne peut commencer que lorsque les valeurs sanguines dépassent une valeur limite (Glaus A et Durrer A., 2004).

II.3.3- Place de la chimiothérapie anticancéreuse dans le traitement du cancer :

La chimiothérapie cancéreuse a largement participé, ces vingt dernières années à l'amélioration pronostiques en cancérologie, contribuant de manière décisive à un gain de 10% en terme de taux globale de guérison.

Elle est à vrais dire rarement curative par elle-même mais intégrée dans une séquence thérapeutique, permet la prévention de métastases auparavant inéluctable ou fréquentes, peut améliorer les conditions de réalisation d'un traitement locorégional moins mutilant, voire conservateur, et en fin, peut améliorer la durée et la qualité de survie dans des formes étendues ou métastatiques. Elle est proposée comme traitement, curative (adjuvant et néo-adjuvant) ou palliative (Marty M et al., 1988).

II.3.3.1- Chimiothérapie anticancéreuse curative :

Le but d'une chimiothérapie curative est la guérison de la maladie maligne dont la probabilité avec la quelle on peut effectivement obtenir une guérison dépend du type de pathologie et de différents facteurs pronostiques comme par exemple, le stade et le traitement.

De puis les années soixante, on sait que certains lymphomes et leucémies peuvent être guéris par une thérapie cytostatique isolée. De puis la fin des années soixante-dix, ceci est également établi pour le traitement des tumeurs germinales comme par exemple, chimiothérapie curative en cas de lymphome à grande cellules B dissémine (Hessl V et al., 2001).

La chimiothérapie curative prévoit de très fortes doses de médicaments pour augmenter les perspectives de rémission complète de la maladie (myélome, certains leucémies, lymphomes non hodgkinien) (Glaus A et al., 2004).

II.3.3.2- Chimiothérapies anticancéreuse curative dans un traitement

Multimodalité :

Le plus souvent la chimiothérapie anticancéreuse est utilisée en conjonction avec les autres méthodes thérapeutiques : essentiellement la chirurgie et la radiothérapie pour améliorer les chances de survie obtenues par ces deux traitement locaux (Marty M et al., 1988 ; Bouchard L., 2005).

A- Chimiothérapie anticancéreuse néo-adjuvante :

Elle est administrée en première intension avant la chirurgie pour une tumeur localement évoluée dans le but de réduire le volume tumoral et de pouvoir réaliser un traitement local conservateur ; elle permet aussi d'évaluer l'efficacité de la

chimiothérapie sur les micro-métastases indétectables et donc le devenir général de la maladie (Pezzi CM et al., 1990).

B- Chimiothérapie anticancéreuse adjuvante :

Elle est faite après la chirurgie ou à la radiothérapie pour aider à la guérison de la personne malade. Dans ce contexte, on parle d'une thérapie multidisciplinaire, c'est-à-dire un traitement local combiné à un traitement systémique (Bouchard L., 2005). Cette thérapie vise à détruire des micro-métastases occultes, son efficacité est démontrée dans la prévention des métastases mais aussi des rechutes locales par exemple, au cours des cancers du sein de la femme préménopausique. Elle semble également établie après l'exérèse des cancers de l'ovaire, à fortiori si celle-ci était incomplète et au cours des autres cancers (Harty et al., 1988).

II.3.3- Chimiothérapie anticancéreuse palliative :

Beaucoup de patients souffrant d'une pathologie maligne (cancer local avancé ou cancer avec des métastases disséminées dans l'organisme), ne peuvent être guéris par les moyens thérapeutiques à disposition on peut néanmoins aider ces patients qui vivent des mois et des années avec leur maladie et qui généralement en décèdent. Le but d'une chimiothérapie palliative est d'une part d'améliorer les symptômes tels que par exemple, les douleurs, perte d'appétit, détresse respiratoire, asthénie et de freiner l'évolution de la tumeur, et d'autre part d'augmenter la durée de survie du patient (Hessl V et al., 2001).

II .3.4- Les modes d'administration des médicaments de chimiothérapie :

Les médicaments contre les tumeurs peuvent être administrés sous forme de comprimés, dragées, gélules (capsules) ou ampoules ; néanmoins, le mode d'administration le plus fréquent est l'injection, soit dans une veine (intraveineuse), soit dans un muscle (intramusculaire) ou encore sous la peau (sous-cutanée). La perfusion (solution injectée goutte-à-goutte à partir d'une bouteille) est également un mode d'administration courant (Glaus A et Durrer A., 2004). Mais aussi, les médicaments peuvent être administrés par voie orale et plus rarement, directement dans la tumeur ou dans une cavité de l'organisme envahie par les cellules cancéreuses.

L'injection intraveineuse permet une diffusion rapide des médicaments dans tout l'organisme, L'administration de chimiothérapie dans des petites veines comme celles du bras peut être difficile. En outre, des réactions cutanées locales sont possibles pendant ou après la perfusion d'une chimiothérapie (douleur, rougeur,...). De plus, si la chimiothérapie s'écoule en dehors de la veine, sous la peau, elle risque d'entraîner des lésions cutanées longues à cicatriser. Au moindre problème, le patient ne doit pas hésiter à prévenir l'équipe médicale. C'est la raison pour laquelle on propose très souvent avant une chimiothérapie de poser un cathéter (cathéter simple ou chambre implantable) qui facilite la perfusion de chimiothérapie (Biotech O., 2004 ; Bouchard L., 2005).

II.3.5- Le protocole de la chimiothérapie :

Le protocole de la chimiothérapie décrit dans le détail, les buts, les modalités, les complications et les résultats attendus du traitement médical envisagé.

Le protocole décrit avec précision :

- Le type de pathologie pour lequel il est prescrit (localisation cancéreuse, histologie) ;
- Son intégration au sein d'un protocole globale pluridisciplinaire ;
- Les situations cliniques associées permettant ou interdisant son utilisation ;

Pour chacun des médicaments prescrit, le protocole précise : la dose ; le jour voire l'heure d'administration ; le mode d'administration et également les précautions particulières d'utilisation et de surveillances (Heron J-F., 2003).

Les médicaments anticancéreux sont administrés sur des périodes relativement longues pour permettre de toucher un nombre maximal de cellules cancéreuses. En général, l'administration des cytostatiques se fait durant un à cinq jours toutes les trois à quatre semaines (cycle de chimiothérapie). Le traitement globale comprend un nombre variable de cycles (quatre à six cycles, voire plus) (Glaus A et al., 2004).

Le protocole de la chimiothérapie décrit :

- Le nombre des cures programmées ;
- L'intervalle qui sépare les cycles de traitement ;
- Les principales toxicités attendues ;
- Les mesures préventives et/ou curatives utilisées en cas de toxicité majeure.

Pour de nombreux protocoles, en général, il commence par espacer le cycle de chimiothérapie c'est-à-dire retarder la prescription d'une semaine pour permettre une récupération hématologique plus complète, par fois, il existe des règles d'adaptation différentes impliquant une diminution de la dose (Heron J-F., 2003).

II.3.6- Les agent anticancéreux :

II.3.5.1- Mécanismes généraux de l'action des agents anticancéreux cytotoxique :

La plupart des agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie anticancéreuse interagissent avec l'ADN soit directe ou indirecte : ils inhibent la synthèse de l'ADN, certains agents agissent après la phase de transcription où ils interagissent avec des protéines et des enzymes impliquées dans la prolifération /division cellulaire, par exemple les taxanes se fixent sur la tubuline et empêchent la division cellulaire.

Les drogues cytotoxiques ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses, elles agissent aussi sur les cellules normales à prolifération rapide telles que les cellules de la moelle osseuse, les cellules de la muqueuse digestive ..., c'est de cette non spécificité que découle leur toxicité (Schorderet Met al., 1992 ; Loichot C., 2006). Les cytostatiques agissent sur les cellules qui sont dans le cycle cellulaire et très peu sur les cellules en G₀. Certains drogues agissent uniquement sur une phase déterminée du cycle, on les qualifie de drogues phase dépendantes, d'autres vont agir indifféremment de la phase à condition que la cellule soit dans le cycle, il s'agit des agents cycle- dépendants. Par ailleurs, certains agents alkylants (nitroso-urée, melphalan) à très fortes doses sont cycle indépendants (fig 3 et 4) (Audhuy B., 1996).

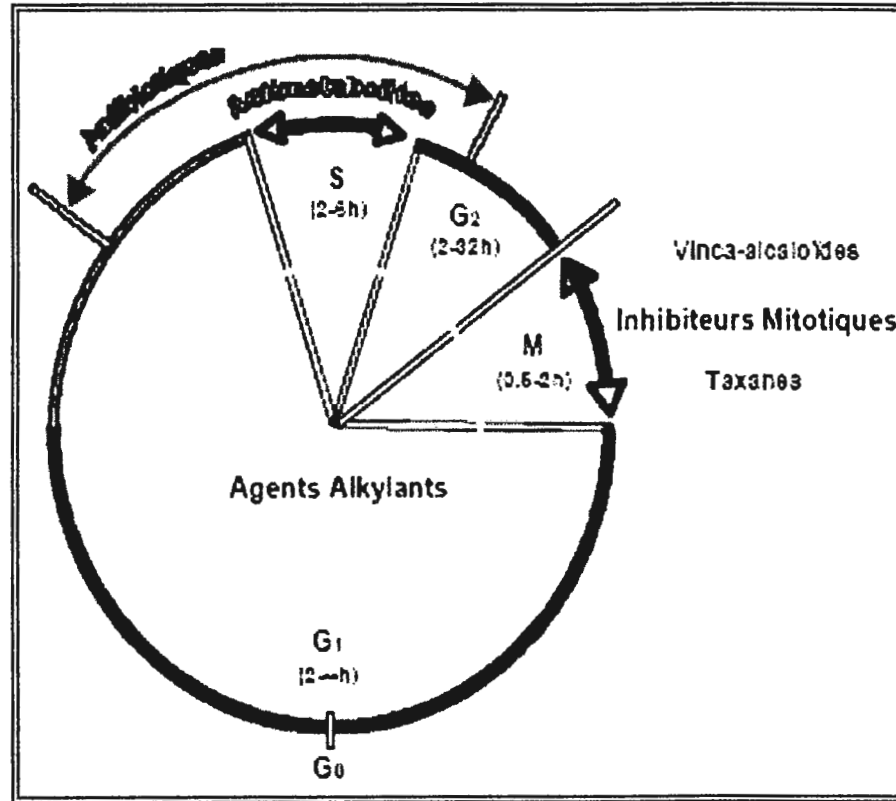


Figure 3 : Site d'action des agents anticancéreux au niveau de cycle cellulaire
(Bruzzon-Giovanelli H., 2001)

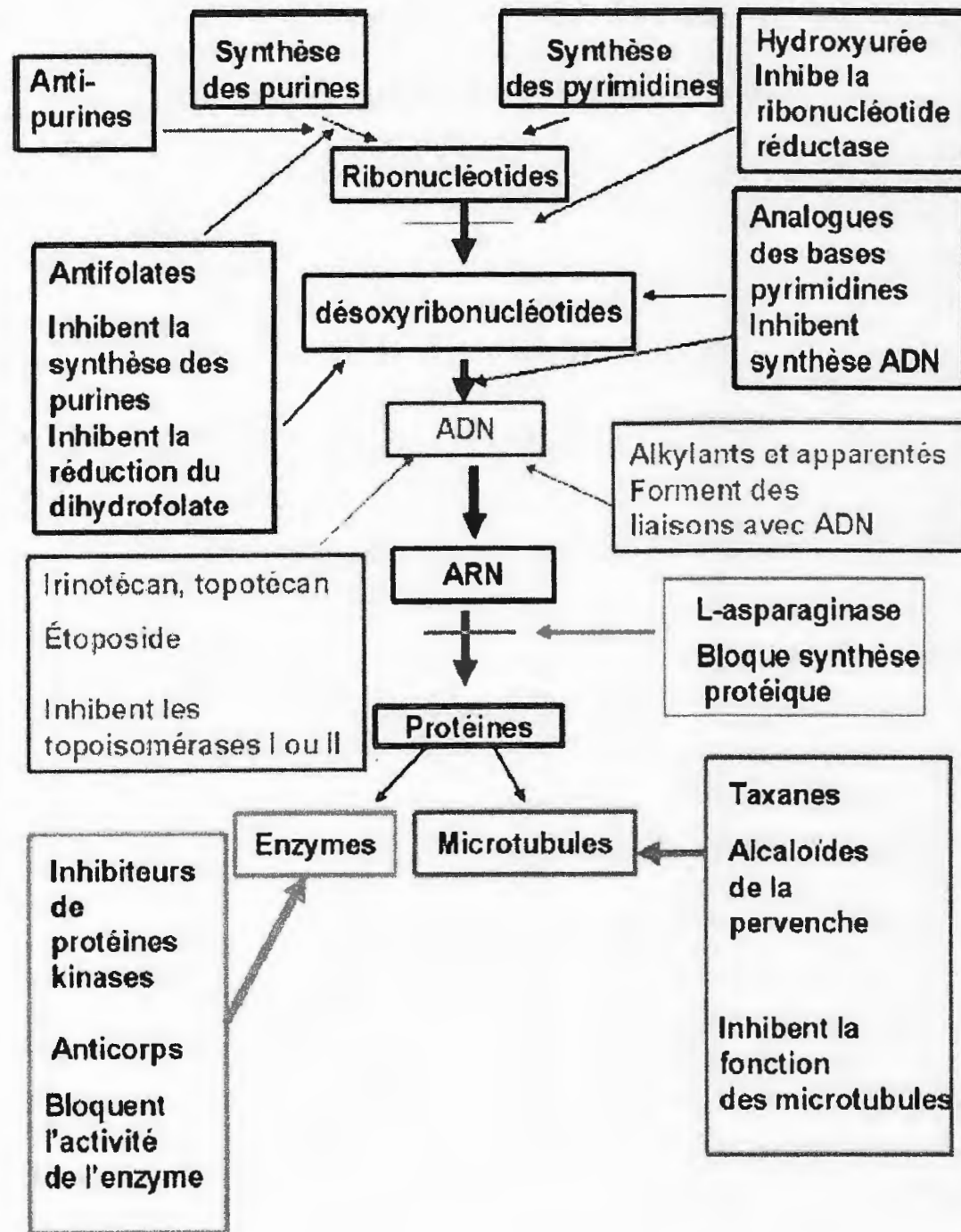


Figure 4 : Aspect général du mode d'action des anticancéreux cytotoxiques (Loichot C., 2006).

II.3.5.2- Classification des agents anticancéreux :

Les médicaments anticancéreux peuvent être classés d'après leur mécanisme d'action en :

- Anticancéreux inhibant la synthèse d'ADN.
- Anticancéreux interférant avec l'ADN.
- Anticancéreux interférant avec les protéines ou les enzymes (Loichot C., 2006)

A- Anticancéreux inhibant la synthèse d'ADN :**a- les antimétabolites :**

Ce sont soit des analogues structuraux ou faux substrats qui vont inhiber la synthèse de l'ADN soit en s'incorporant dans la chaîne d'acides nucléiques, soit en inhibant les réactions enzymatiques nécessaires de maintien de l'intégrité de l'ADN, soit en inhibant de façon irréversible des enzymes indispensables à la synthèse de l'ADN (Gazengel J., 2007).

a.1- les antifolates :

Ce sont des analogues (antagonistes) de l'acide folique (vitamine B9) qui réduit en acide folinique, est indispensable à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, constituant des acides nucléiques (Moulin M et Coquerel A., 2002).

a.1.1- méthotrexate :**➤ Définition et structure :**

Le méthotrexate (MTX) est un dérivé de l'acide folique, sa formule chimique en diffère par deux substitutions.

- Un méthyl en N10.
- Un groupement aminé à la place d'un hydroxy en 4 (Bourin M et al., 1993) (Fig 5).

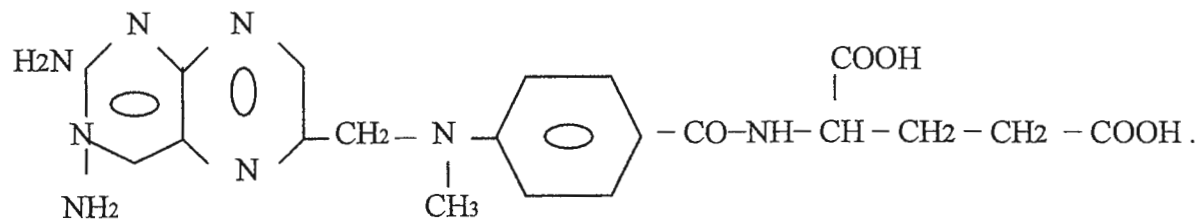


Figure 5 : La structure du MTX (Cotten., 1997).

➤ Mode d'action :

Le MTX est un analogue de structure de l'acide folique. Il interfère avec les voies de métabolisme cellulaire en inhibant de façon directe la dihydrofolate réductase (DHFR) pour laquelle il a une très forte affinité (fig 6) (Lechat P et al., 1990 ; Schweitzer., 1990 ; Nakamura T., 1992).

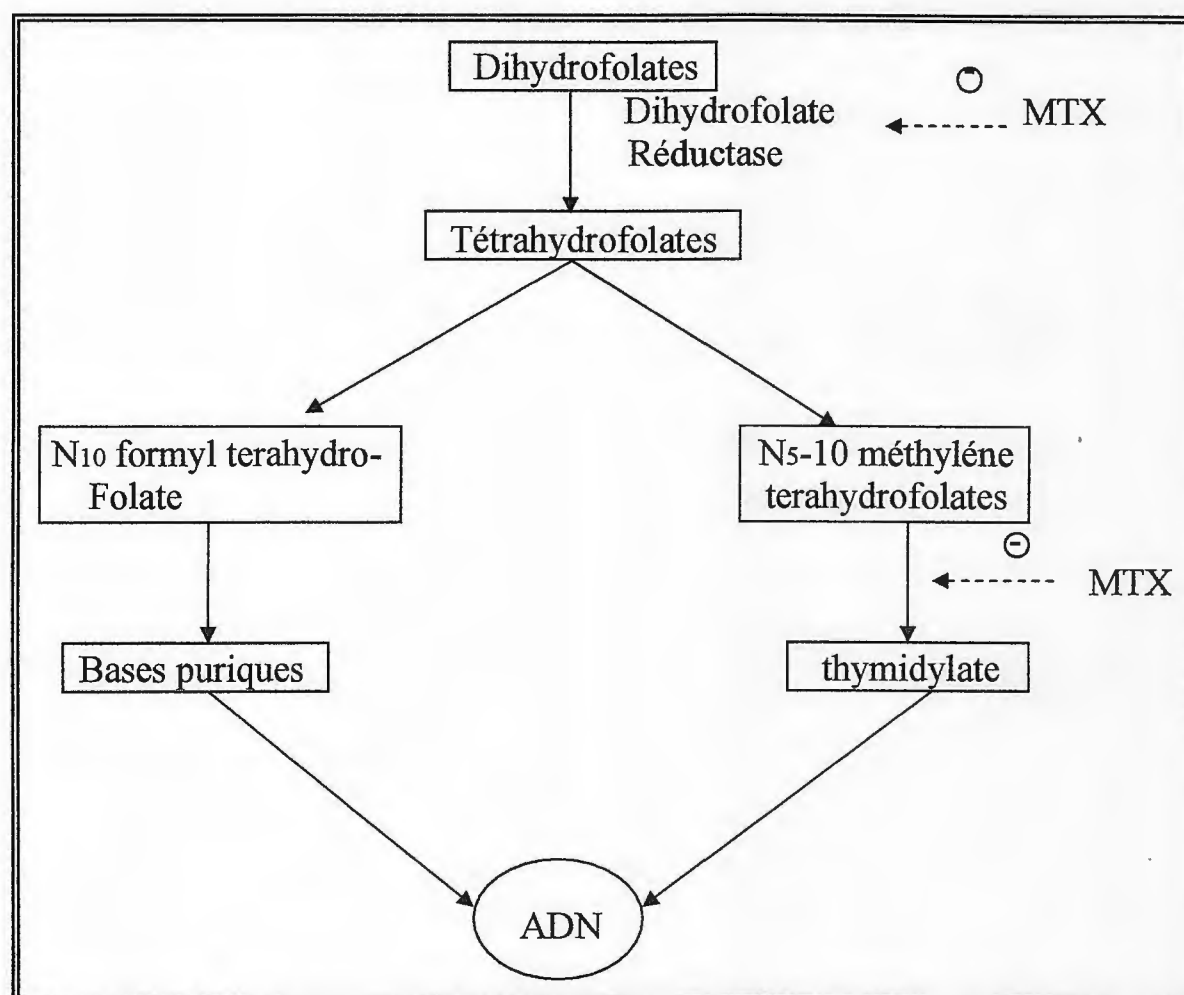


Figure 6 : Cycle des folates et mécanisme d'action du MTX
(Bourin M et al., 1993).

La DHFR est l'enzyme qui permet la conversion de l'acide folique en folates réduits. La présence de MTX va donc entraîner une accumulation d'acide dihydrofolique et une carence en folates réduits ce qui va bloquer la voie de synthèse de novo des purines et des pyrimidines ainsi que la synthèse de certains acides aminés. Le MTX est actif à la fois sous sa forme naturelle et sous la forme de polyglutamates du MTX qui s'accumulent à l'intérieur de la cellule et se lient avec une forte affinité à la DHFR (Lechat P et al., 1990).

➤ **Posologie et mode d'administration :**

Le MTX est administré par voies orales, IM, IV, sous cutanée, intra-artérielle ou intrarachidien, selon les indications. Les posologies varient en fonction des indications et des protocoles, le MTX est souvent utilisé en association.

Exemple :

Leucémie aiguë lymphoplastiques : 15 à 25 mg/m² par semaine (adulte), 3 à 8 mg/m²/J (enfant) (Chatelute E., 1998).

➤ **Pharmacocinétique :**

La pharmacocinétique du MTX est différent selon les doses utilisées rappelant que, en oncologie des doses fortes ou très fortes (50 mg/kg à 15 g/m² et par cure) sont utilisées (Bounérias I et al., 1994).

• **La résorption :**

La résorption par voie orale est bonne à des doses inférieures à 30 mg/m². Au-delà, elle est imprévisible. L'administration du MTX se fait donc essentiellement par voie parentérale, intramusculaire ou intraveineuse. Son élimination plasmatique est triphasique avec des demi vies de 0.75 heures, 3.5 heures et 20 heures (Lechat P., 1990).

• **La diffusion :**

La MTX est faiblement lié aux protéines plasmatiques (45% à 50%). Au l'équilibre, la concentration dans le liquide céphalorachidien n'est que de 1 à 4% de la concentration plasmatique. Cette pénétration serait augmentée dans les localisations tumorales cérébrales (Espie M et al., 1992 ; Lechat P., 1990). Le MTX pénètre dans la cellule par le transport actif des folates circulants ; il peut aussi entrer par diffusion passive lorsque sa concentration extracellulaire est élevée (supérieur à 20 µ mol) (Pelmont J., 1995).

• **Le métabolisme :**

Le MTX est hydroxylé au niveau hépatique en 7-hydroxyméthotrexate dont la toxicité est importante (John OS., 1967). Comme les folates, le MTX et le 7-hydroxyméthotrexate sont métabolisés en dérivés polyglutamiques, cette transformation, très rapide après la pénétration de MTX dans les cellules est favorable à l'activité cytotoxique : les dérivés polyglutamiques du MTX, sont également des inhibiteurs très actifs de l'enzyme qui est nécessaire à la biosynthèse des purines (glucinamide-ribonucléotide transformase ou GAR) et la biosynthèse des pyrimidines (Thymidylate synthétase ou TS).

Les polyglutamates persistent dans les cellules après l'élimination du MTX et prolongent l'inhibition enzymatique (Pelmont J., 1995).

• **L'élimination :**

L'élimination de MTX est essentiellement rénale (90%) dont 50% pendant les huit premières heures, sous forme inchangé ou sous forme de 7-hydroxy-méthotrexate ; le MTX est filtré par le glomérule, réabsorbé par le tube proximal et sécrété par le tube distale ; un pH urinaire alcalin favorise l'élimination et écrite une cristallisation dans les tubules qui peut déterminer des accidents d'insuffisance rénale aiguë. 10% sont éliminer par la bile et les fèces (Giroud DJ P., 1988).

➤ **Induction :**

Le MTX est utilisé pour le traitement de : leucémie aiguë lymphoplastiques ; choriocarcinome ; ostéosarcome et divers tumeurs solides (cancer du sein,...) (Houlin M et Coquerel A., 2002 ; Neal M., 2003).

➤ **Toxicité :**

Les effets secondaires du MTX sont dose-dépendants surtout les effets hématologiques et digestifs (Heydendael V-M-R et al., 2003 ; Roenigk H et al., 1998), une stomac ulcéreuse, des nausées et des vomissements sont des incidents fréquents ; la

toxicité principale du MTX est hépatique cumulative (Pearce HP et al., 1996), également rénale, cutanée et neurologique (Moulin M et Coquerel A., 2002).

a.2- les antipurines :

Les antipurines sont des analogues des bases puriques (la mercaptopurine (purinéthol) et la thioguanine (lauvis) sont des analogues synthétiques de l'hypoxanthine et guanine), ou sont des analogues des nucléosides naturels adénosine et désoxyadénosine (pentostatine). Les antipurines pénètrent facilement dans les cellules et toutes sont transformées en métabolites actifs qui sont capables de leurrer l'organisme en s'intégrant à l'une ou l'autre des étapes de l'anabolisme des nucléotides à purine (Lechat P., 1990 ; Bernades –Genisson V., 2003).

a.3- les antiprimidines :

Les antiprimidines inhibent la synthèse des bases pyrimidines qui intervient dans la synthèse des acides nucléiques. Ils vont ressembler à la cytosine, à la thymidine ou à la uracile. Les antiprimidines ont un mécanisme d'action complexe : ils s'incorporent dans les acides nucléiques et inhibent certaines enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN (thymidilate synthétase) ou dans la réparation de l'ADN (Loichot C., 2006).

Les principaux agents de cette classe sont le 5-flouro-uracile, la cytarabine, et la gemcitabine.

Le 5-flouro-uracile (5-fu®) doit être converti en nucléotide dans les cellules cibles pour être actif, Il pénètre dans ces cellules par diffusion passive. Il est alors transformé en son nucléotide : le fluorouridine. Celui-ci à son tour est transformé en FDUMP. Le FDUMP peut être incorporé dans l'ARN où il fait fonction de faux messenger.

Par ailleurs le FDUMP est un inhibiteur irréversible de la thymidilate synthèse. Ainsi le 5- Fu® altère la synthèse de l'ADN et l'ARN. Il s'agit d'un agent «cycle dépendant (Bourin M et al., 1993).

b- les inhibiteurs de topoisomérase :

Les topoisomérases sont des enzymes protéiques assurant a la spiralisation / dés spiralisation de l'ADN après avoir crée des coupures transitoires. Les topoisomérases I sont des enzymes capables de couper l'un des deux brins d'ADN, par contre les topoisomérases II permettent la coupure de deux brin d'ADN, le transport de deux autre brin et enfin le relégation des deux premiers (Heron JF., 2003 ; coeffic D., 1989 ; pommier et al., 1998 ; Burden et osheoff., 1998).

b.1- les inhibiteurs de topoisomérase I :

Les inhibiteurs de topoisomérase I sont des dérivés de la comptothécine : l'irinotécan et le topotécan (administration IV) (Loichot C., 2006). Elles inhibent la synthèse de l'ADN, en stabilisant le complexe formé par la topo-isomérase I et les réptures monocaténares. Ces cassures de l'ADN entraînent la mort de la cellule (Moulin M et Coquerel A., 2002).

b.2- les inhibiteurs de topoisomérase II :

Il s'agit de deux dérivés synthétiques de la podophylotoxine, substance naturelle isolée de *podophyllum peltatum* : teniposide et l'étoposide (Gazengel J M., 2007). Ces

deux médicaments inhibent la topo-isomérase II, en stabilisant le complexe formé avec l'ADN et la repture induite par la topo-isomérase II. Empêchant ainsi le rescellement

des cassures doubles brins induites par la topoisomérase II. Ils sont peuvent inhibés l'assemblage de la tubuline en microtubules (Sevent T., 1994 ; Gazengl J M., 2007 ; Marty M et al., 1988). Les agents intercalants sont aussi des inhibiteurs de la topoisomérase II (Loichot C., 2006).

B- Les anticancéreux intervenants avec l'ADN :

a- les agents alkylants et apparentés :

Les agents alkylants comptent parmi les cytotoxiques les plus anciennement utilisés en thérapeutiques. (Ludlum DB., 1977). Généralement ils s'agissent des molécules possèdent un ou plusieurs groupes alkyles électrophiles. Les groupes électrophiles vont établir des liaisons covalentes avec l'ADN. Ceci va inhiber la réplication et la transcription de l'ADN, induire la libération de radicaux libres qui vont provoquer des cassures des brins d'ADN. Ces agents sont aussi mutagènes et cancérogènes. Ils agissent pendant la division cellulaire quelle que soit la phase.

Les agents électrophiles qui agissent selon le même mécanisme mais sans avoir de groupe alkyle sont dits apparentés : ce sont des dérivés du platine, le thiotépa, la mitomycine C, la procarbazine, la dacarabazine (Loichot C., 2006).

a.1- moutardes à l'azote :

Cette famille d'alkylants biofonctionnels comporte des molécules de spectre d'activité très différent (Espie M et al., 1992). Elle est composée de quatre médicaments : la chlorméthine, l'oxazophorine, le métophalan et le chlorambucil, qui se fixent de façon covalente à l'ADN au niveau d'une base, notamment la guanine. Elles créent un pont entre deux bases appartenant au même brin d'ADN ou aux deux brins opposés et empêchent ainsi la division de l'acide nucléique (Gazengel J M., 2007 ; Sévenet T., 1994).

a.2- oxazophorines :

Cette classe de médicaments comprend deux agents, le cyclophosphamide et l'ifosfamide.

a.2.1- cyclophosphamide :

➤ Définition et structure :

Le cyclophosphamide est un prodrogue comporte un hétérocycle hexagonal avec trois hétéro-atomes vicinaux : oxygène , phosphore et azote (fig 7)(Dollery C., 1999).

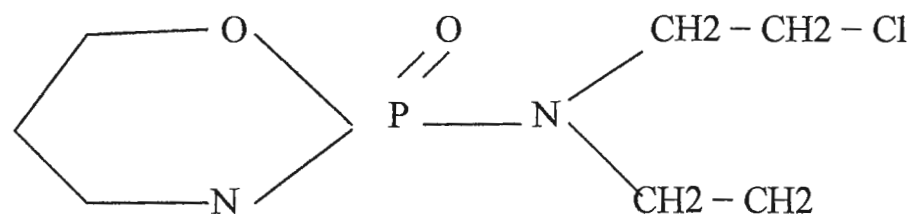


Figure 7 : La structure chimique du Cyclophosphamide

➤ **Mode d'action :**

Le CPA appartient à la famille des agents alkylants . Après l'administration orale, la molécule est transformée dans les hépatocytes par les enzymes microsomiales et en particulier par le cytochrome P450 en ses métabolites : la moutarde phosphoramidé et l'acroléine , la moutarde phosphoramidé est l'agent le plus actif , celui qui induit une alkylation de l'ADN avec inhibition de sa réplication et donc de l'entrée en mitose, l'action du moutarde phosphoramidé n'est pas spécifique de la phase S de la mitose et peut donc affecter les cellules qui ne sont pas en cycle, cette action antiréplivative s'exerce ainsi sur un grand nombre de cellules, mais tout particulièrement sur le lymphocyte B avec une suppression prédominante de l'immunité humorale (Dollery C., 1999).

➤ **Posologie et voie d'administration :**

La voie habituelle est la voie veineuse en perfusion courte (30 minutes à 2 heures) ; Les doses moyennes sont habituellement 150 à 1200 mg/m² chez l'enfant, de 500 à 4000 mg/m² chez l'adulte administrées soit sur 1 à 3 jours à chaque cycle, soit en deux injections à 7 jours d'intervalle (Yule SM et al., 2001).

➤ **Pharmacocinétique :**

• **Résorption :**

Le cyclophosphamide (CPA) est bien résorbé par la tractus gastro-intestinale. La biodisponibilité pour une prise orale de 300 mg est supérieure à 75%. Des demi-vies plasmatiques comprises entre 3,5 et 12 heures (Chang TKH et al., 1993).

• **Diffusion :**

La fixation du CPA aux protéines plasmatiques est faible (de 12 à 24%) les métabolites présentes des valeurs supérieures (50 à 60 %). Le CPA traverse la barrière hémato-encéphalique et la peau (Chang TK H et al., 1993).

• **Métabolisme :**

Le CPA, sous l'influence microsomiales hépatiques utilisant les cytochromes P450, fournissent deux métabolites : 4-hydroxycyclophosphamide qui peut être dégradé en métabolites inactifs (carboxyphosphamide) et 4-aldohydro-phosphamide qui se transforme spontanément en moutarde phosphamidée et en acroléine (Marty M et al., 1988 ; Zhou D et al., 2000) (fig 8).

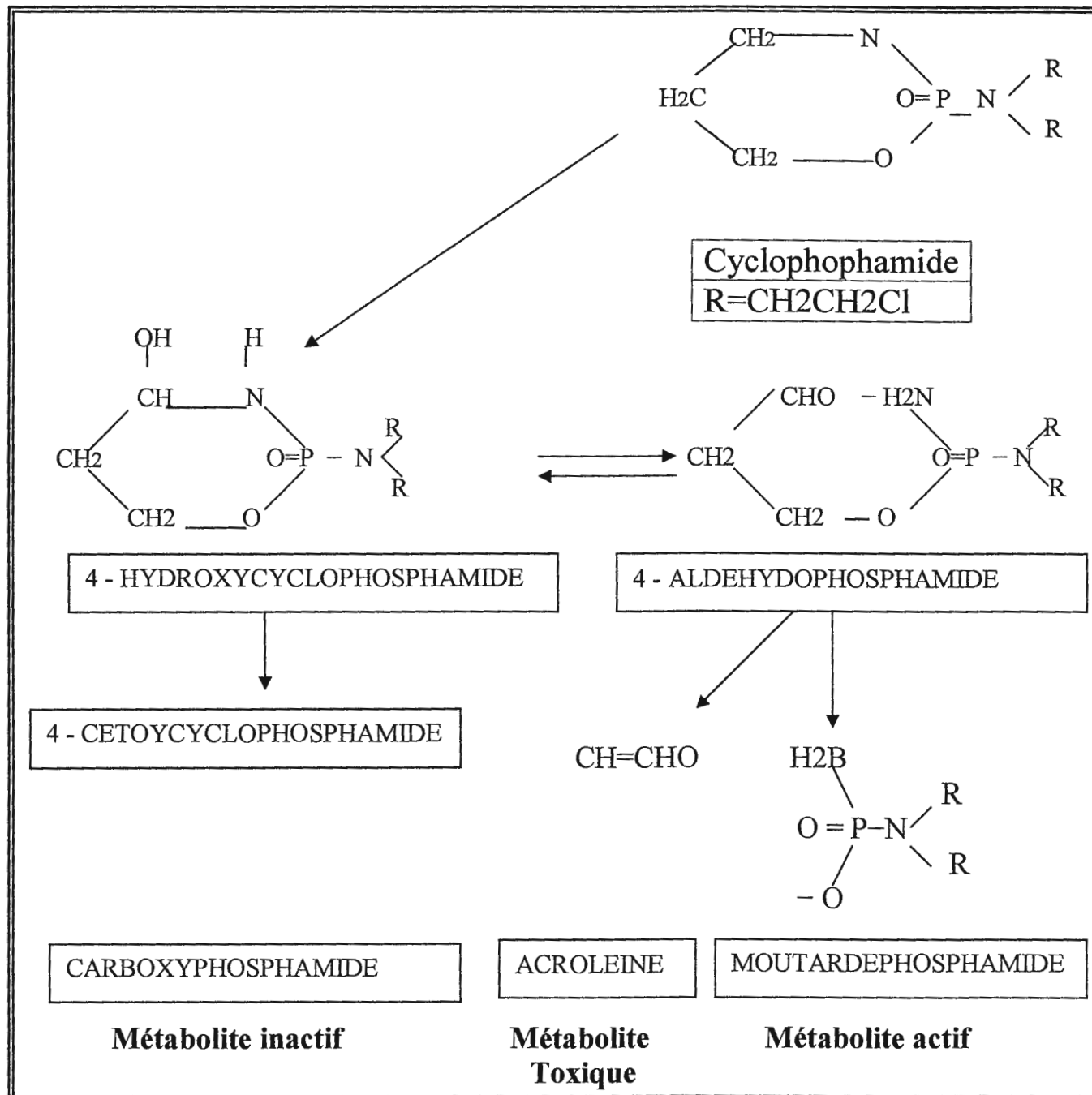


Figure 8 : Activation métabolique du cyclophosphamide
(Espie M et al., 1992).

• **Elimination :**

L'élimination se fait par la voie urinaire (60% dont 20% inchangé), l'insuffisance rénale allonge la demi vie (Chang TK H et al., 1993).

➤ **Indication :**

Le CPA entre en association avec d'autres anticancéreux dans de nombreux protocoles de traitement : tumeurs solides (cancer du sein, digestif, poumon), et lymphomes malins .

Par ailleurs, il est utilisé comme immunodépresseur : rejet de greffe, collagénose, glomérulonéphrite (Bourin M et al., 1993).

➤ **Toxicité :**

La toxicité de CPA est hématologique, digestive, capillaire, cardiaque à forte dose et principalement urinaire qui est liée à l'accumulation d'acroléine et à la dose administrée (Lechat P., 1999).

L'insuffisance rénale grave constitue une contre-indication (Marthaler P et al., 1999).

a.3- nitroso -urées :

Parmi les agents anticancéreux, les nitroso- urées occupent une place particulière en raison de leur large spectre d'activité (Bernades- Genisson V et al., 2003).

Trois médicaments de cette classe sont utilisés en clinique : la carmustine, la lomustine et la fotémustine. Ces médicaments sont rapidement décomposés dans l'organisme en dérivés produisant des ions vinyle carbonium qui possèdent des propriétés alkylants. Il se produit une alkylation des acides nucléiques et une carbamylation des protéines (notamment l'ADN polymérase) (Bourin M et al., 1993).

a.3.2- lomustine (CCNU) :

➤ **Définition et structure :**

La lomustine est une nitroso-urée commercialisée en France depuis 1976, sous le nom de Belustine® (Laboratoire Roger Bellon). Il est de faible poids moléculaire et très liposoluble, il possède la structure suivant (figure 9).

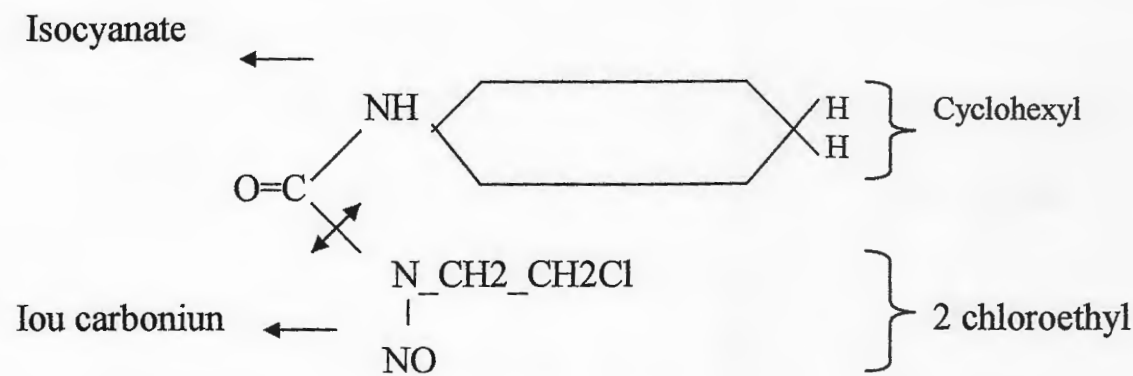


Figure 9 : La structure chimique du CCNU

Les parties : 2chloroethyl et cyclohexyl sont essentielles pour l'activité antitumorale (Montgomery A., 1976).

➤ **Mode d'action :**

La lomustine possède des activités alkylants en inhibant les acides nucléiques (Dorosz Ph., 2004 ; Henard et al., 1980). En effet, il a été constaté que la partie donnant naissance à l'ion carbonium se fixait sur les acides nucléiques (alkylation) alors que la partie donnant l'isocyanate réagissait uniquement avec les protéines (carbamylation) (Cheng CJ et al., 1972 ; Connors., 1974).

➤ **Posologie et voie d'administration :**

Ce médicament est administré par voie orale et son dose usuelle est de 130 mg/m² (Hardmen J-G et al., 1998).

➤ **Pharmacocinétique :**

La liposolubilité de la lomustine explique une absorption rapide et complète au niveau du tractus digestif, il est métabolisé rapidement dans le foie en métabolites actifs (Bernades-Genisson V et al., 2003). Ces métabolites apparaissant dans le plasma 1 à 6 heures après l'injection du médicament et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) en moins de 30 minutes (Belpomme., 1982). La demi vie des métabolites est longue (24 à 48 heures) et leurs élimination exclusivement urinaire (60% en 48 heures, et pratiquement 100% en 72 heures) (Dorosz Ph., 2004 ; Lechat P et al., 1990).

➤ **Indication :**

La lomustine semble présenter le même spectre d'activité clinique, comprenant les tumeurs primitives du cerveau, le mélanome et les cancers gastro-intestinaux (Hardman J G et al., 1998).

➤ **Toxicité :**

L'utilisation en thérapeutique humaine, la lomustine est limitée par sa toxicité hématologique, et bien que l'élimination de ses produits métaboliques soit rénale la néphrotoxicité de ces molécules n'a été que très peu décrite. Il a été signalé d'atteintes rénales chez l'homme traité à long terme par la lomustine (dose dépassent 1400 mg /m²), l'atteinte est tubulaire avec une glomérulo-sclérose et une atteinte interstitielle (Weiss et al., 1983). Par ailleurs, le CCNU a des effets toxiques cumulatifs sur le poumon et le foie (Lechat P et al., 1990).

a.4- les alkyles sulfonates :

Ce sont soit des agents alkylants représentés par le busulfan qui son administration se fait par voie orale et aussi par os aux doses quotidiennes de 0.1 mg /kg ; la résorption digestive est correcte ; la demi vie plasmatisque de l'ordre de 2 heures et l'élimination du produit est quasi-exclusivement urinaire. Il est utilisé dans la leucémie myéloïde chronique, la maladie de voquez et les thrombocytémies (Toniton Y., 1997 ; Lechat P., 1990). Parmi les complications inhabituelles ayant été observées chez les patients sous busulfan, on peut citer une gynécomastie, une fibrose pulmonaire et une hyperpigmentation cutanée (Tew K et al., 1995).

a.5- les dérivés de platine :

Les sels de platine sont des composés possédant une activité intéressante dans le traitement de certaines tumeurs solides. Parmi eux le plus utilisé et le plus connu : le cisplatine et le carboplatine (Bourin M., 1993).

a.5.1- le cisplatine :

➤ **Définition et structure :**

Le cisplatine est un complexe de platine inorganique, sa structure chimique comporte un complexe de configuration géométrique plane avec un atome central de

platine et des radicaux de chlore et d'ammonium en position cis (Keltland LR., 1993 ; Bourin M., 1993) (fig 10).

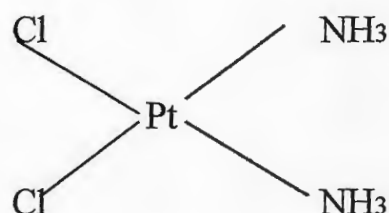


Figure 10 : La structure chimique de cisplatine

(Bourin M., 1993).

➤ **Mécanisme d'action :**

Le cisplatine pénètre dans la cellule par diffusion passive, les atomes de chlore peuvent être directement déplacés par réaction avec des groupements nucléophiles ; le remplacement de chlorure par l'eau ou une molécule soufrée conduit à une molécule chargée positivement qui est probablement responsable d'espèce activées, les quelles réagissent avec les acides nucléiques, les phospholipides membranaires, et les protéines en formant des liaisons covalentes bifonctionnelles. Les sites préférentiels de fixation sur les acides nucléiques sont la position N7 de guanine, ainsi, sont réalisées des liaisons inter- et intra brins (Marty M., 1988). Les adduits d'ADN formés par le cisplatine inhibent la réplication de l'ADN et la transcription de l'ADN (Parker RT et al., 1991 ; Bernades-Genisson V et al., 2003) .

➤ **La posologie et voie d'administration :**

L'administration de cisplatine doit se faire par voie intraveineuse stricte. La posologie unitaire chez l'adulte et chez l'enfant et de 50 à 100 mg/m² de surface corporelle en administration intraveineuse stricte de 30 minute à 2 heures, tous les 3 à 6 semaines, le plus souvent soit en perfusion unitaire ; soit en administration fractionné (Dictionnaire Vidal., 2007).

➤ **Pharmacocinétique :**

• **La diffusion :**

Dans le sang, plus de 90 % du cisplatine est liée de façon covalente aux protéines plasmatiques. (Bajorin DF et al., 1986). La distribution tissulaire est rapide, les concentrations maximales sont retrouvées dans les reins, le foie, l'intestin grêle, le colon. En revanche un peu concentration sont atteints le SNC. La demi vie terminale de cisplatine est longue (58 à 73 heures) (Dorosz PH., 2004).

• **Métabolisme :**

Il est admis que le cisplatine n'est pas métabolisé par le foie, mais subit des biotransformations par l'interaction avec de nombreux nucléophiles. A près l'administration IV, le cisplatine circule inchangés dans le compartiment sanguin, et après la pénétration dans la cellule leur aptitude de se fixer sur l'ADN est conditionnée par une transformation préalable en espaces électrophiles hautement réactifs. L'eau et diverses molécules soufrées physiologiquement sont particulièrement impliquées dans ces réactions de bio-activation (Bernades-Genisson V et al., 2003).

- **Elimination :**

L'élimination de cisplatine est essentiellement urinaire (Dorosz PH., 2002), elle se fait selon un double mécanisme impliquant à la fois une filtration glomérulaire passive et une sécrétion tubulaire selon un processus actif. Elle est très intense dans les premiers heures suivant l'administration 25% à 70% de la dose sont éliminés en 24 heures (Labaune JP., 1991).

- **L'indication :**

La chimiothérapie avec l'association cisplatine, bléomycine, et oposide et vinblastine est curative chez 85% des patients d'un cancer de testicule avancé (Williams ME et Einhorn LH., 1985 ; Einhorn LH., 1986), le cisplatine est aussi efficace dans le traitement du cancer ovarien épithélial, de cancer de tête et de cou (Langerak AD et Dreisbach., 2001), également la chimiothérapie par cisplatine est employée avec la radiothérapie dans le traitement du cancer oesophagien (Curran WJ., 2002).

- **Toxicité :**

Les inconvénients majeurs de cisplatine concernent à l'atteinte rénale d'une part et la toxicité auditive d'autre part, toutes deux étant doses-dépendantes avec effet cumulatif, la toxicité auditive chez certains sujets traités par une seule dose de 50 mg/m² de cisplatine se traduisant par bourdonnement d'oreille et une perte auditive au niveau de haut fréquence, également le cisplatine provoque une toxicité hématopoïétique et un trouble gastro-intestinale (Dictionnaire Vidal., 2007 ; Lieberthal W et al., 1996).

a.6- la mitomycine :

La mitomycine (améthycine) est un antibiotique cytostatique isolé de *Streptomyces Caespitosus*. La structure de la mitomycine comprend un groupe aziridine, un groupement quinone et un cycle mitosane qui interviennent chacun dans des réactions d'alkylation avec l'ADN (fig 11) (lechat P et al., 1990).

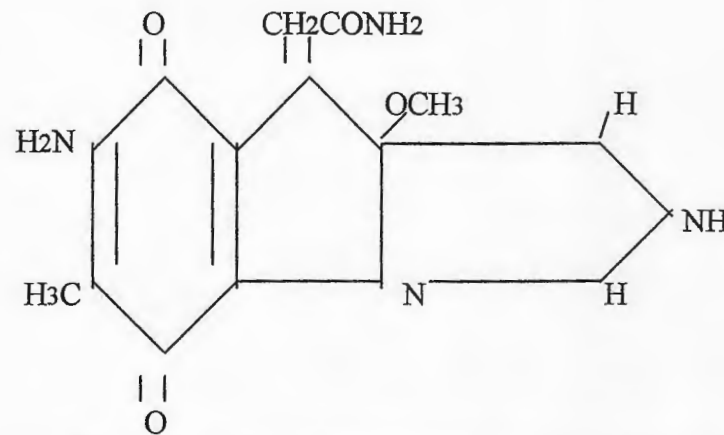


Figure11 : La structure chimique du mitomycine.

Après réduction chimique spontanée ou enzymatique de la quinone, le mitomycine perd le groupe méthoxy au niveau intracellulaire, la mitomycine devient un agent alkylant bifonctionnel ou trifonctionnel (Verweij J et al., 1988). La molécule inhibe la synthèse de l'ADN et crée des ponts entre les brins d'ADN sur la position N6 de

l'adénine et O6 et N7 de la guanine, de plus la mitomycine cause des réptures simples brins d'ADN et des cassures de chromosome (Dorr RT., 1988).

La mitomycine est administrée en perfusion intraveineuse. Elle est utilisée dans le traitement des carcinomes de colon et de l'estomac. La dose est ajustée en fonction de la récupération hématologique. La mitomycine peut être aussi utilisée en instillation locales dans le vessie pour le traitement des carcinomes superficiels. (Boccardo F et al., 1994).

La toxicité par la mitomycine est essentiellement hématologique et habituellement retarde avec une récupération en 6 à 8 semaines. Des nausées, des vomissements, des diarrhées, une stomatite, une fièvre. Des patients ayant reçu une dose totale supérieure à 50 mg /m² peuvent présenter une hémolyse aiguë des anomalies néphrologiques, une pneumonie interstitielle et une atteinte glomérulaire entraînant une insuffisance rénale (Valavaara R et Nordma ., 1985).

b- Les intercalants :

Les agents intercalants sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques, leur structure moléculaire plane, leur permet de s'insérer entre deux brins d'ADN. Ces molécules induisent également la formation de radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN. De plus, ils inhibent la topoisomérase II et entraînent des cassures mono ou bi-caténares de l'ADN. Ils altèrent la réplication et la transcription de l'ADN. (Loichot C., 2006). Parmi les dérivés les plus utilisés : les anthracyclines. Les anthracyclines et leurs dérivés sont des médicaments antitumoraux les plus importants. Ces médicaments peuvent s'insérer avec l'ADN.

De nombreuses fonctions de l'ADN sont alors affectées y compris la synthèse de l'ADN et de l'ARN, des coupures simples et doubles brins peuvent survenir. Ainsi que des échanges de chromatides sœurs. Ainsi, les anthracyclines sont mutagènes et carcinogènes. L'anthracycline est représenté principalement par la daunorubicine et l'idarubicine et doxorubicine. La daunorubicine et l'idarubicine ont été largement utilisées dans les leucémies aiguës, alors que la doxorubicine est largement utilisée dans les tumeurs humaines (Arlin Z., 1990 ; Feldman EJ et al., 1993 ; Tewey KM et al., 1984 ; Wiernik PH et al ., 1992).

C- Les agents interférants avec les protéines ou les enzymes :

a- Poisons du fuseau :

Les poisons du fuseau regroupent les alcaloïdes de pervanche (vincristine, vinblastine et vindesine) et les taxanes (paclitaxel et docétaxel) qui sont des agents antimitotiques. Ils bloquent la division cellulaire en métaphase : en se fixant sur la tubuline, inhibant ainsi la polymérisation en microtubulines du fuseau mitotique (Loichot C., 2006 ; Bourin M et al., 1993), en l'absence d'un fuseau mitotique intact, les chromosomes se dispersent dans le cytoplasme (mitose éclatée) ou se ressemblent en structures inhabituelles rassemblant à des balles ou des étoiles (Smets LA., 1994).

En raison de leur causticité, ces médicaments ne s'administrent que par voie intraveineuse stricte, leur posologie habituelle est de 1,5 mg/m² (dose unitaire maximale : 2,4 mg) et leur élimination est principalement hépato-biliaire. Ils sont utilisés dans la maladie de Hodgkin, cancer du testicule, leucémie aiguë et dans les lymphomes malignes non hodgkiniens (Gazengel J-M., 2007). Les effets indésirables de ces agents sont : l'alopécie, l'hématologique et principalement la neurotoxicité qui est souvent un facteur limitant des traitements (Bourin M et al., 1993).

b- les inhibiteurs de L- Asparaginase :

L'asparaginase c'est le seul enzyme qui fait partie de l'arsenal thérapeutique anticancéreux. Il en existe deux formes (source *Escherichia Coli* ou source *Erwinia* (Erwiniase) (Espie M et al., 1992).

Il s'agit d'une enzyme hydrolysant la L-asparagine sanguine en acide aspartique et ammonium. Il est utilisée dans le traitement de certain leucémie (leucémie aiguë lymphoplastique et myéloplastiques) (Gazengel J-M., 2007).

L'avantage de la L-asparaginase est sa faible toxicité hématologique mais les principaux effets indésirables sont des réactions d'hypersensibilité car c'est une protéine et une risque de thrombose liée à la diminution de synthèse de facteur de l'anticoagulation. Les réactions d'hypersensibilité surviennent chez 5 à 20% des patients et peuvent être fatales. D'autre effet c'est l'inhibition de synthèse protéique dans les tissus normaux (Keating MG et al., 1993 ; Chabner BA et al., 1995).

c- inhibiteurs des tyrosines kinases :

Les protéines kinases sont des protéines ubiquitaires et sont impliquées dans des voies de signalisation menant à l'activation des facteurs de transcription et/ou influençant la synthèse d'ADN, ainsi que l'inhibition de ces protéines kinases provoque la mort cellulaire (Loichot C., 2006).

Imatinib (Glivec) est un inhibiteur de tyrosine kinase .Il agit en particulier sur la tyrosine kinase Bcr-bi qui est un facteur d'activation de certains cellules leucémiques. En bloquant ce facteur, et induit une apoptose. L'imatinib est également inhibiteur d'autre tyrosines kinases couplées à des récepteurs aux facteurs de croissance. C'est un puissant inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur au PDGF et du facteur C - Kit du SCF. Cette inhibition contribue à un effet antiprolifératif (Moulin A et Coquerel A., 2002).

II.3.6.3- La chimiorésistance :

Au cours du traitement des tumeurs on peut observer l'existence d'une chimiorésistance primaire (avant tout traitement) mais il est par contre beaucoup plus fréquent d'observer l'émergence de cellules résistantes en cours ou le plus souvent à distance du traitement initial (chimiorésistance secondaire).

Les mécanismes de chimiorésistance sont nombreux, parmi les principaux on notera (Audhuy B., 1996) (fig 12) :

Des altérations des transports membranaires des drogues conduisant à une diminution important de la concentration intracellulaire de la drogue : ce mécanisme a été noté dans le cas de la résistance multi-drogue, il est associé au gène *mdr-1*, qui code pour une glucoprotéine membranaire (P-GP), pompe favorisant l'extrusion des xénobiotiques, entraînant une diminution de la concentration de médicament dans la cellule et conduisant à une modification de sa distribution intracellulaire (Rappa G., 1999 ; Scheffer GL et al., 2000) ;

Une amplification de l'expression du gène codant pour une protéine cible ou une enzyme cible de la drogue cytotoxique, c'est le cas par exemple pour la dihydrofolate réductase, cette cible sera amplifiée et alors permettra de surmonter l'action du méthotrexate (Gorlick R et al., 1999), également la résistance aux agents interagissent avec la tubuline est liée à des altérations de cible de ces médicaments, qui peuvent être structuralles ou fonctionnelles et portent sur la tubuline et la protéine qui leur sont

associées (Sangrayrang S., 1999). Ces altérations peuvent entraîner à la fois une diminution de la capacité de liaison des médicaments à leur cible, et augmenter la résistance au désassemblage de la tubuline, les mutations induits ou sélectionnés les taxanes sont ainsi incapable de se polymériser en microtubules (Pivot X., 1999) ;

Une modification enzymatique conduisant à une accélération du catabolisme de la drogue, c'est le cas par exemple de la glutathion, la diminution des pools de GSH intracellulaire augmente en particulier la résistance au melphalan (Gamesik M P et al., 1999) ;

Efficacité accrue de la réparation des lésions de l'ADN induits par cytotoxique, par exemple, l'alkylation de l'ADN fait intervenir des enzymes de réparation qui peuvent être actives dans les cellule tumorales, aboutissant à une augmentation la résistance (Finak D., 1998).

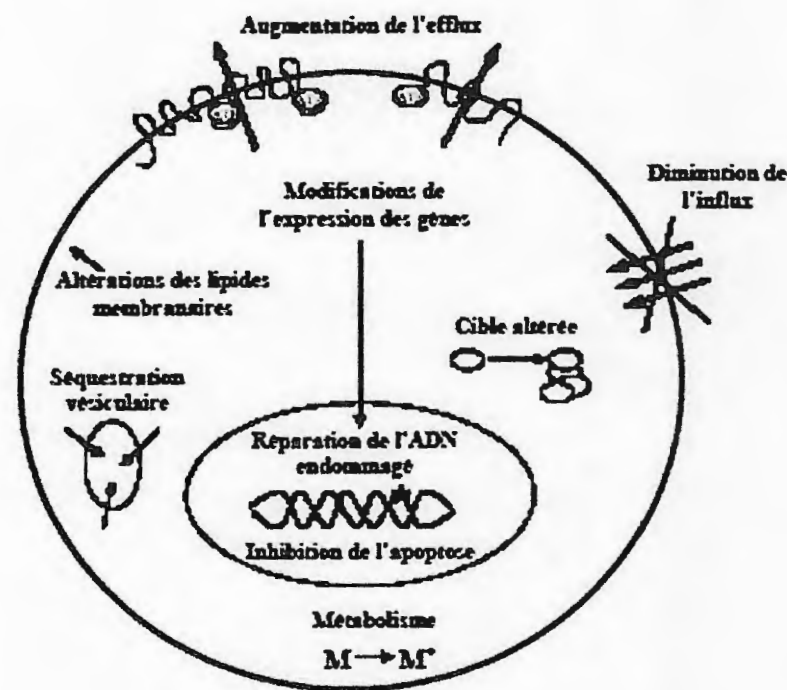


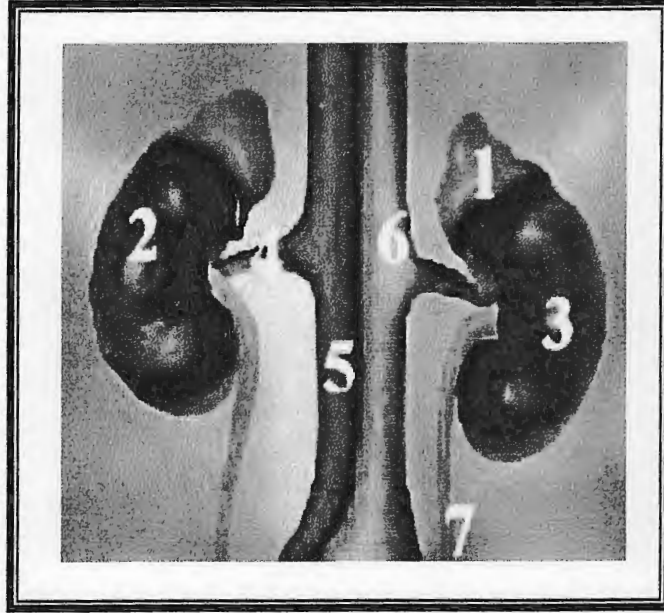
Figure 12 : Représentation de principaux mécanismes cellulaires de la résistance
(ElKhory V., 2006).

Chapitre III

La Néphrotoxicité

III- La néphrotoxicité :**III.1-Rappel anatomo-physiologique sur le rein :****III.1.1-Anatomie :**

Les reins sont des organes glandulaires volumineux symétriquement placés de chaque côté de la colonne vertébrale dans les fosses lombaires, dont la position du rein droit est un peu plus basse que celle du rein gauche. La forme générale du rein est celle d'une graine de haricot ; sa coloration est rouge foncé (Domart Aet bourneuf., 1989 ; Mareibe N., 2002). Les reins pèsent en moyenne 140 g, leurs dimensions sont de 12 cm de long, 6 cm de large, et 3 cm d'épaisseur (Michel L., 2000) (fig 13).



- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| 1- Glande surrénale | 5- Aorte |
| 2- Rein gauche | 6- Veine cave inférieure |
| 3- Rein droit | 7- Artère droite |
| 4- Artère et veine rénale | |

Figure 13 : Rappel anatomique : vue antérieure
(Lacroix J., 2001)

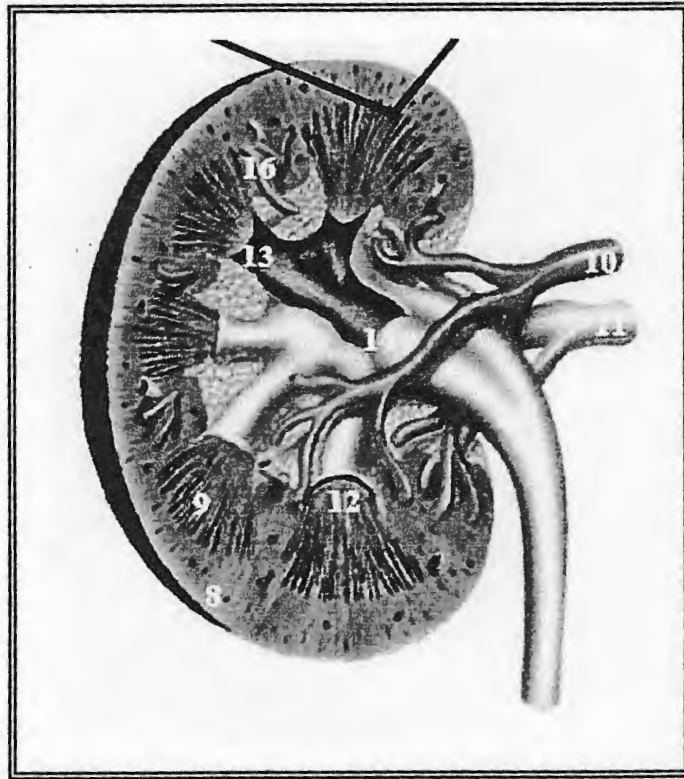
III.1.2- Structure :

Le rein est entouré par une capsule fibreuse qui est une structure conjonctive assez mince et forme la loge rénale, dans laquelle est incluse aussi la glande surrénale.

Sur une coupe frontale d'un rein, on distingue trois parties :

- La partie la plus externe, le cortex rénal, de couleur pâle, prolonge par les colonnes de Bertin. Il recouvre la médulla rénale ;
- La médulla rénale, de couleur rouge brun, plus profonde, est constituée par des régions à peu près triangulaires et d'aspect strié aux bases externes appelées pyramides de Malpighi. Ces pyramides sont séparées par des prolongements du tissu cortical appelés colonnes rénales. La partie médullaire est principalement composée par des tubes collecteurs, par certaines parties de néphron, ainsi que par de nombreux vaisseaux sanguins ;

- La troisième partie est le pelvis rénal, ou bassinnet, qui se prolonge vers l'intérieur du rein par deux ou trois calices rénaux, des cavités où débouchent les sommets des pyramides. Les calices rénaux reçoivent l'urine qui se draine continuellement par les orifices papillaires, et ils se déversent dans le pelvis rénal (Mareibe N., 2002 ; Marchal G., 2004 ; Dadoune JP., 1990) (fig 14).



8-Cortex	13-petit calice rénal
9-Modulla	14-Bassinnet
10-Artère	15-Uretère
11-Veine rénale	16-Artère/Veine inter lobaire
12-Grand calice rénal	

Figure 14 : Une coupe longitudinale d'un rein
(Lacroix J., 2001)

III.1.3- Le néphron :

Chaque rein contient plus des millions des néphrons qui sont les unités structurelles et fonctionnelles des reins. Chaque néphron comprend un glomérule, qui est un banque de capillaire spécifique à filtration du plasma sanguin (formation de l'urine primitive) et un tubule rénal.

Le tubule rénal est la partie du néphron où l'urine primitive va subir des modifications qui vont aboutir à la formation de l'urine définitive. Il est constitué de

plusieurs parties : le tube (contourné) proximal ; l'anse de henlé ; tube contourné distal ; et le tube collecteur (Géorge W., 2005 ; Mareibe N., 2002) (fig 15).



1-Capsule de Bowman	5-Segment large du tubule
2-Glomérule	6-Anse du tube de henlé
3-Veine et artère arquées	7-Segment grêle du tube de hensle
4-Tubule collecteur	

Figure 15 : Le néphron

III.1.4- Physiologie du rein :

Le rein assure de nombreuses fonctions :

- Le Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, c'est-à-dire du volume de la tonicité et de la composition ionique des liquides de l'organisme (homéostasie) ;
- L'élimination des produits et des déchets d'origine métabolique (urée, acide urique, créatinine...) et de substances chimiques exogènes ou de leurs métabolites (toxiques, médicaments) ;
- Contrôle de l'équilibre acido-basique et le maintien du pH sanguin, qui situe aux environs de 7,4 ;
- Fonctions endocrines : de nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet systémique endocrine ou le contrôle

paracrine de fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissances des cellules rénales (Barjon P et al., 1991 ; Géorge W., 2005 ; Marchel G., 2004).

III.2- La néphrotoxicité :

La néphrotoxicité est une atteinte rénale où chaque constituant du parenchyme peut être touché (glomérule, tubule, vaisseaux, tissus interstitiel). L'origine de cette néphrotoxicité peut être professionnelle (par les métaux lourds), pathologique (hypertension artérielle (HTA), ou d'origine médicamenteuse (l'agent anticancéreux) (Kleinknecht D., 1986).

Parmi les agents anticancéreux. On a que le cisplatine, le méthotrexate, la lomustine et la mitomycine C sont les agents les plus néphrotoxiques. L'élimination de ces drogues et de leurs métabolites se fait par les reins qui sont donc particulièrement exposée lors des chimiothérapies. Les perturbations observées peuvent aller de la simple élévation modérée de la créatinémie à l'insuffisance rénale aiguë anurique nécessitant le recours à l'hémodialyse. Deux mécanismes doivent être évoqués : la néphropathie uratique liée à l'hyperproduction d'acide urique et la toxicité rénale directe des produits utilisés (Abraham-Jaillon Ch., 1999).

III.2.1- Néphropathie uratique :

La chimiothérapie antitumorale s'accompagne d'une lyse cellulaire avec libération accrue d'acides nucléiques provenant de l'ADN cellulaire. Le catabolisme de ces acides nucléiques entraîne une augmentation de la production d'urates avec hyperuricémie et hyperuraturie. En milieu acide (pH urinaire <6), ceux-ci précipitent sous forme de cristaux dans les tubules et une insuffisance rénale oligoanurique apparaît. Cette complication s'observe essentiellement pour les tumeurs très chimiosensibles, hématologiques (leucémies aiguës, leucémies myéloïdes chronique, burkitt, lymphome diffus) ou non (cancer anaplasique). Sa prévention est indispensable par le maintien d'une hydratation correcte avec diurèse forcée, alcalinisation des urines (surveillance du pH), et administration d'inhibiteurs de la synthèse d'acides uriques (uricozyme, zyloric) (Abraham-Jaillon Ch., 1999).

Au maximum peut s'observer le classique « syndrome de Lyse » lié à une lyse cellulaire brutale et massive sous chimiothérapie. Il s'observe essentiellement avec les hémopathies malignes de gros volume tumoral (leucémies aiguës, lymphome de burkitt) et résulte de la libération brutale dans la circulation sanguine d'électrolytes provenant des cellules lysées (calcium, potassium, protons H⁺, phosphate). Deux complications essentielles sont à redouter : d'une part l'hyperkaliémie pouvant être mortelle, d'autre part l'installation d'une insuffisance rénale aiguë anurique par précipitation intra-rénale de cristaux de phosphate de calcium. Son traitement est préventif et repose sur l'hyperhydratation avec hyperdiurèse, l'alcalinisation, l'emploi de chélateurs de l'absorption digestive du phosphate (lithiagel), de résines échangeuses d'ions (kayexalate), d'inhibiteurs de la synthèse d'acide urique (uricozyme) et l'initiation de la chimiothérapie avec réduction initiale des doses et /ou étalement sur quelques jours . L'hémodialyse pourra être nécessaire en cas de menace vitale persistant malgré le traitement (Andrieu JM; Colonna Ed., 1997).

III.2.2-Toxicité directe des produits sur le rein :

Cette néphrotoxicité concerne essentiellement les produits suivants :

III.2.2.1- Le cisplatine :

Les effets thérapeutiques du cisplatine sont sensiblement améliorés par exalade de dose. Cependant, la thérapie de haute dose avec le cisplatine est limitée par sa néphrotoxicité et neurotoxicité cumulatifs (O'Dwyer et al., 1999).

En effet, 60 à 70% des administrations de cisplatine entraînaient une toxicité rénale. La toxicité est dose dépendante, et elle est recommandée de ne pas dépasser 25 à 33 mg/semaine ou 100 à 150 mg/m² (Kim S., 1993). L'administration de cisplatine expose à un double risque : l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'insuffisance rénale chronique (IRC) par toxicité cumulative au-delà de 600 mg/m² (Kim S., 1999) :

A- L'insuffisance rénale aiguë :

A chaque cure, il y a concentration et accumulation de cisplatine au niveau du parenchyme rénal avec risque d'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. L'élévation de la créatininémie est souvent la première manifestation de cette toxicité. Pour des doses plus importantes, le risque majeur est celui d'une nécrose tubulaire proximale pouvant aller jusqu'à l'anurie et justifier le recours à l'hémodialyse. Sa prévention repose essentiellement sur des :

- Des administrations comportant une diurèse forcée qui diminue le temps de contact entre le produit et les cellules tubulaires et la concentration des métabolites néphrotoxiques (hyperhydratation, manitol) ;
- Le mode d'administration du cisplatine semble jouer un rôle puisque la perfusion continue exposerait moins à la toxicité rénale aiguë que l'injection en perfusion courte ;
- L'utilisation d'un solvant riche en chlorure de sodium a démontré son rôle protecteur pour le rein en inhibant l'hydrolyse tubulaire de cisplatine ;
- Toute association à des médicaments néphrotoxiques pendant le traitement est fortement déconseillée ;
- Un contrôle de la fonction rénale sera effectué avant toute initiation de traitement par le cisplatine et avant chaque cycle (Pierre C., 2002).

B- L'insuffisance rénale chronique :

Il s'agit d'une insuffisance rénale à diurèse conservée nécessitant l'hémodialyse périodique définitive. Elle est liée à l'accumulation progressive ou à la fixation irréversible du cisplatine à l'épithélium tubulaire qui provoque une inhibition de la régénération de ce dernier, ainsi, la poursuite du traitement nécessite une surveillance accrue de la fonction rénale (Schorderet M., 1992).

III.2.2.2- Le méthotrexate (MTX) :

Les insuffisances rénales au méthotrexate sont dues à la précipitation intra-tubulaire de MTX et de 7-OH-MTX catabolite 5 fois moins soluble que la drogue mère. 90% du MTX est éliminé par le rein et la solubilité de la drogue augmente en pH alcalin (Espie M., 1992 ; Schorderet M., 1992). L'utilisation de plus en plus fréquente de haute dose de MTX (jusqu'à 10 g/m²) impose formellement le maintien d'une diurèse élevée et alcaline pendant 72 heures ainsi que le dosage du taux sanguin de MTX. Le non-respect des

règles d'administration du MTX expose à une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique . La gravité d'une telle situation n'est pas liée essentiellement à l'insuffisance rénale mais à l'augmentation de la durée d'exposition à la drogue.

En cas d'accident rénal, le maintien de la diurèse reste le meilleur facteur pronostique. La faible dialysance du MTX explique les résultats médiocres de l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale. Pour certains, le recours à une hémofiltration sur résine ou charbon activé permettrait une élimination plus rapide.

La gravité de cette complication, réversible en 15 à 21 jours, est liée surtout aux manifestations digestives, hématologiques et cutanées du MTX malgré le maintien à doses élevées du folinate de calcium IV. Il faut insister ici sur la contre-indication de l'aspirine chez les patients recevant du MTX (acidification des urines et élimination Compétitive) (Pierre C., 2002). Il en est de même pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Bournérias I., 1994).

III.2.2.3- Mitomycine C :

Sa toxicité est dose -dépendante et cumulative. Deux complications rénales s'observent : d'une part le développement d'une microangiopathie thrombotique avec anémie hémolytique, puis de façon retardée (parfois de quelques mois) le développement d'un syndrome hémolytique et urémique avec insuffisance rénale (protéinurie ++), thrombopénie et anémie hémolytique, schizocytose périphérique, pneumopathie, hypertension artérielle, fièvre rash cutané. Ces troubles sont responsables du décès du patient dans environ 50% des cas, l'évolution étant le plus souvent extrêmement rapide. Son traitement repose sur l'hémodialyse et la plasmaphérese. Par ailleurs, l'apparition de ce syndrome peut être précipitée par la réalisation de transfusion ou la prise concomitante de tamoxifène. Il impose une surveillance régulière (toxicité retardée) avant chaque cycle de la fonction rénale avec recherche d'une protéinurie, de l'hémogramme et la réalisation de clichés pulmonaires fréquents. Les doses seront adaptées à la clearance de la créatinémie. Ce syndrome apparaît dans 25% à 30% des cas pour une dose total cumulative supérieure à 70 mg /m² (Lesesne JB., 1989).

III.2.2.4- Cyclophosphamide et ifosfamide :

Le Cyclophosphamide et l'ifosfamide provoquent une destruction des muqueuses de l'appareil excréto-urinaire.

La toxicité rénale de CPA est due à un des leurs métabolites dépourvues d'activité antitumorale : l'acroléine qui est toxique pour l'urothélium. L'élimination d'acroléine est urinaire et son accumulation entraîne des phénomènes de type irritatif au niveau des voies urinaires excrétrices avec hémorragies, généralement d'origine vésicale, c'est-à-dire la concentration urinaire d'acroléine est responsable des cystites, cette toxicité au moins microscopiquement (hématurie), s'observe dans plus de 60% des administrations et peut survenir pour administration chronique de faibles doses par voie orale (Shoderet M., 1992 ; Espie M., 1992 ; Marty M., 1988).

L'administration à doses élevées peut entraîner une nécrose tubulaire avec l'apparition d'une insuffisance rénale à diurèse conservée le plus souvent définitive. Une atteinte neurologique (encéphalopathie) et hépatique est souvent associée. La prévention repose sur une administration fractionnée sur plusieurs jours (Abraham-Jaillon Ch., 1999).

III.2.2.5- Nitroso-urée :

La toxicité rénale concerne surtout la streptozotocine et la lomustine.

La streptozotocine constitue la toxicité limitante avec atteinte glomérulaire et tubulaire proximale (glycosurie, aminoacidurie..) et à un syndrome de Fanconi. L'élévation de la créatinémie est tardive et parfois irréversible. Le risque est moindre avec les autres nitroso-ourées (Abraham-Jaillon Ch., 1999).

La lomustine peut être responsable d'insuffisance rénale : celle-ci n'apparaît qu'après une dose supérieure à 200 mg/m² ; il est possible que l'utilisation de doses élevées suivies d'autogreffe médullaire soit plus néphrotoxiques (Marty M., 1988).

conclusion

CONCLUSION :

La chimiothérapie anticancéreuse impose l'utilisation de certains médicaments ayant par fois des effets toxiques pouvant induire des altérations fonctionnelles et structurelles dans l'organisme, ces effets toxiques proviennent du fait que ces médicaments sont susceptibles de détruire les cellules saines de l'organisme, et en particulier les cellules qui se divisent rapidement.

La néphrotoxicité induite au cours de traitement médicamenteux est liée surtout à la chimiothérapie par la cisplatine, cette néphrotoxicité résulte de la précipitation de cisplatine sur le parenchyme rénal.

Dans la plupart des cas, on dispose un traitement préventif ou curatif spécifique contre cet effet indésirable, dans d'autre cas, seul le changement de médicament ou la réduction des posologies peuvent être adoptés.

Bibliographie

Bibliographie :

- Abraham-Jaillon Ch.** Complications de la chimiothérapie. Paris, 199.
- Alison BMD et Fracs C. et Fitzray V.** Diagnostic du cancer de l'utérus chez les femmes ayant des saignements vaginaux anormaux, 2000, 2-5.
- Andrieu JM et Colonna Ed.** Cancers : évolution, traitement et surveillance. ESTEM. Paris, 1997.
- Arlin Z., Case DCJ et al.** Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxoutrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute non lymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia*, 1990, 4 : 177-183.
- Asselah F.** Anatomie pathologique. Alger, 2004.
- Audhuy B., Bergerat P et al.** Onco hématologique : guide pratique. France, 1996, 38-46.
- Baillet F.** Radiothérapie : principes, indications, effets secondaires. Elsevier, Paris, Akos Encyclopédie pratique de médecine, 1999, 2 : 1-7.
- Bajorin DF., Bast GJ et al.** pharmacokinetics of cis-diammine – dichloraplatinum (II) after administration in hypertonic saline. *Cancer Res*, 1986, 46 : 5969-5972.
- Bargne A et Meiger L.** Inhibiteur chimique des kinases dépendants des cyclones recherché et applications thérapeutique potentielles. *Med Sci* 1999, 15 : 496-503.
- Barjon P et Breand J-J et al.** Néphrologie, 1991.
- Belpomme D.** Chimiothérapie des cancers du tube digestif. Paris, 1982.
- Berman E., Heller G et al.** Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukaemia, 1991, 77 : 1666-1674.
- Bernades –Génisson V., Bernadou J et al.** Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers. Lavoisier. Paris, 2003, 6 : 17-18.
- Bhanumath P., Saleesh E-D and Vasudevau D-M.** créatinine phosphokinase and cardiotoxicity in adriamycin chemotherapy and its modification by WR-1065. *Biochem, Arch*, 1992, 8 : 335.
- Bignon Y-J et Vhrhammer N.** Gènes supresseurs de tumeurs. cancéralogie fondamentale, 2005.
- Biothecho O.** Comprendre la chimiothérapie : Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. Fédération nationale des centres de lutes contre le cancer (FNCLCC). Paris, 2004.
- Boccaedo F., Cannata D et al.** Prophylaxis of superficial bladder cancer with mitomycin or interferon $\alpha 2b$: results of a multicentric Italian study. *J. Clin Oncol*, 1994, 12 : 7-13.
- Bouchard L.** Guide : Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie -7eme édition. Canada. 2005.
- Bourin M., Lièvre M et Allain H.** Cours de pharmacologie -3eme édition. Paris, 1993 : 30-348.
- Bournérias I et Choidow O.** Methotrexate et psoriasis. *Pharmacologie et prise en charge thérapeutique. Anu Dermatol vénéol*, 1994, 121 : 69-74.
- Boyer B et al.** La métastase cancéreuse, 1999, 6, 442.
- Bruzzon-Giovanelli H.** Médicaments anticancéreux. Paris, 2001.
- Burden A and Osheroff N.** Mechanism of action of eukaryotic topoisomerase II and drugs targeted to the enzyme, 1998, 139-154.

- Cabanne F et Bneufant JL.** Anatomie pathologique.Maloine, 1980, 224-339.
- Casassus P.** Thérapeutique de la physiopathologie au traitement. Paris, 1994, 51-63.
- Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques. Canada, 2004.
- Chabner BA and Wilson WH.** Pharmacology and toxicity of antineoplastic drugs. Newyork, 1994,143-145.
- Chanffert B.** Thérapeutique de la physiopathologie au traitement.Paris , 1994, 61-63.
- Chang TKH et al.** Differential activation of cyclophosphamide and iphosphamide by cytochromes P₄₅₀ in human liver microsomes, 1993, 53 : 5629-5637.
- Chatelute E.** Adaptation de la posologie des anticancéreux.Revue française de laboratoire, 1998, 55-57.
- Cheng CJ. ,Fujinura S et al.** Interation of 1-2-chlormethyl-3-cyclohexyl-1-nitrosouréa (CCNU) and proteins *in vivo* and *in vitro*, 1972,22-32.
- Chérif A., Diana A et al.** Evaluation de l'effet antitumoral de l'amineoxydase de surum bovin immobilisée dans un hydrogel chez des sosuri. Canada, 2003.
- Coeffic D., Antoine EC et Khayat D.** Chimiothérapie antitumorale.Paris, 1998, 1-7.
- Connors TA.** The binding of C¹⁴ labelled 1-(2- chloethyl)-3 cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) to macromolecules of sensitive and resistant tumors, 1974,30 : 477-480.
- Costes FP and Chatelet .** La cellule cancéreuse et le tissu cancéreuse, 2005.
- Cotten Y.** Pharmacologie. 4^{ème} édition. Masson. Paris, 1997.
- Curran WJ.** New chemotherapeutic agents : update of major chemoradiation trials in solid tumors. Oncology, 2002, 2 : 29-38.
- Dadoue J.** Histologie.Medecine sciences. Flammarion, 1990.
- Daly-Schweitzer N.** Cancérologie clinique. Masson. Paris, 1998 , 36-37.
- Dandolo L.** Méthylation de l'ADN, empreinte parentale et cancer, 2005.
- Demarche D.** Cancérologie chimique Onco-hématologique. Faculte de medecine de strasbourg, France, 2005.
- Dictionnaire Vidal.** 83^e éition. France, 2007, 424-425.
- Dipalma M.** Thérapeutique de la physiopathologie au traitement. Paris, 199, 70-75.
- Dollery C.** Cyclophosphamide in therapeutique drugs.2^{ème} édition, 1999, 349-354.
- Domart A et Bourneuf J.** Petit larousse de la médecine. Paris, 1989, 139-140.
- Dorosz PH.** Guide pratique de médicaments.24^e édition. Paris, 2004, 1655.
- Dorr RT.** New finding in the pharmacokinetic, metabolic, and drug-resistance aspects of mitpmycin.Semin. Oncol, 1988 : 32-41.
- Druker BJ.** STI571 (Gleevec) as a paradigm for cancer therapy.Trends Mol Med 2002, 14-18.
- Eidler I-J.** The pathogenesis of cancer métastasis : the seed and soil lypthesis revisited. Nat Rev cancer, 2 003, 3 : 453-458.
- Eihorn L-H.** Have new aggressive chemotherapy regimens improved results in advanced gern celle tumors . Eur J .Cancer clin .oncol, 1986, 22 : 1289-1293 , 813-836.
- Espie M., Extra J-M et Marty M.** .Pharmacologie Tome II.2dition stakine, Genève, 1992.
- Feldman EJ ., Alberts D-S et al.** Phase Iclinical and pharmacokinetic evolution of high – dose mitoxantrone in combination with cytarabine in patients with acute leukaemia J .Clin .Oncol , 1993,11 : 2002-2009.
- Ficher G-N.** Traité de psgchologie de la santé dunod, paris, 2002 : 215-218.
- Fink D., Aebi S and Howells B.**The rol of DNA mismatch repair in drug resistance to the toxicity of cyclophosphamide. Curr pharndes , 1999,5 : 587-605.
- Finly RS et Grove WR.** Cisplatine nephrotoxicity : asommary of preventive interventions , 1985, 19 : 362-367.

- Gazengl J-M.** Le préparateur en pharmacologie. Paris, 2007, 36-44.
- Géorge W.** Néphrologie, 12^{ème} édition. Paris, 13-21.
- Gerard J., Soudra Reynolds Grabou Ski et Parent J-G.** biologie humaine. Cytogénétique-Régulation-Reproduction – centre éducatif et culturel inc, 1995, 64.
- Giroud DJP., Mahe G et Megniel G.** pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. Expansion scientifique française. Paris, 1988, 1929-1932.
- Glaus A et Durrer A.** Le traitement médicamenteux de cancer. Editrice : ligne suisse contre le cancer. Italien, 2004.
- Gorlick R., Code P et al.** Mechanisms of methotrexate resistance in acute leukemia. Decreased transport and glutamylation. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 5: 457-543.
- Guido RS., Kanbour-Shak A et al.** Piper endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med*, 1995, 40 : 553-555.
- Hanahan D and Weinberg RA.** The hallmarks of cancer, 2000, 100, 57-70.
- Hardman JG., Limbird LE et al.** Les bases pharmacologiques de l'utilisation de médicaments. 2^{ème} édition. Italie, 1998, 1234.
- Heron JF.** Cancérologie général. Faculté de médecine de Caen, France, 2003.
- Heyden VMR et al.** Méthotrexate versus cyclosporine in moderate to severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003, 349 : 658-665.
- Johns D et Loo T.** Méthotrexate of 4-amino-4-desoxy-N¹⁰-methyl-pteroylglutamic acid. *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56: 356-359.
- Kara HET et ALI H.** Tourant évolutif des néphropathies : l'insuffisance rénale chronique, 17^{ème} édition, 2002, 25.
- Keating MJ., Holmes R et al.** Asparaginase and PEG-asparaginase: past, present and future-leuk-lymphoma, 1993, 10 : 153-157.
- Keltman LR.** New platinum antitumor complexes. *Crit. Rev-Oncol.Hematol*, 1993, 15 : 191-219.
- Kim S., Howell SB et al.** Dose intensification of cisplatin chemotherapy through weekly administration. *Ann Oncol*, 1993, 4 : 221-227.
- Kleinkeht D et plandairs.** Les insuffisances rénales aiguës associées à des médicaments. *Néphrologie*, 1986, 7 : 41-46.
- Labaune JP.** Platine totale et ultrafiltration in: propriétés pharmacocinétiques des médicaments, Masson, ed, Paris, 1991, 172-173.
- Lacroix J.** Apprivoiser l'insuffisance rénale, 2001.
- Landy G.** Le cancer, connaissance usuelle, bibliothèque nationale du Québec, 2002.
- Langerak AD and Dreisbach LP.** Chemotherapy regimens and cancer care. Landes Bioscience Georgetown, Texas, 2001.
- Larra FJ.** Manuel de cancérologie. 1^{ère} édition. Paris, 1984, 5.
- Larsen C.** Cancérologie fondamentale, 2005.
- Lechat P., Calvo F et al.** Pharmacologie médicale. 5^{ème} édition. Paris, 1990, 252-342.
- Legrain M., Suc JM et al.** *Néphrologie*, 1978, 16, 41, 63, 64, 250.
- Lemaire V.** Larousse médical. Paris, 2000, 160-163.
- Lesene JB., Rothschild N et al.** Cancer. Associated hemolytic-uremic syndrome analysis of 85 cases from a national registry see comment. *J Clin Oncol*, 1989, 7 : 781-789.
- Libri RCS et Crandi.** La santé de A à Z. 9328^e édition. Milano, 1994, 3 : 41-49.
- Lieberthal W et al.** Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells, 1996, 270.
- Lledo G.** Hormonothérapie, 2003.
- Loichot C.** Pharmacologie clinique. Faculté de médecine de Strasbourg, 2006, 1-13.
- Luc-Descotes J.** Les traumatismes du rein. Faculté de médecine de Grenoble, 2003, 18.

- Ludlum DB.** Alkylating agents and the nitrosoureas. Newyork, 1977, 5 : 285-307.
- Marchel G.** Connaissance du corps humain. Edition épigone.Histologie.Medecine sciences. Flammarion, 1990.
- Mareibe N.** Biologie humain : anatomie et physiologie. 6^{ème} édition. Edition remouveau pédyoyogique INC, 2002, 454-456.
- Marthalern P et al.** Increased urinary losses of carnithine during ifosfamide chemotherapy, 1994 : 170-172.
- Marty M., Calvo F et al.** Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique.Paris, 1988.
- Menard DB.,Gisselbrecht C et al.** Antineoplastic agents and the liver. Gastroenterology, 1980,78 :12-164.
- Michel L.** Abrégé d'anatomic etphysiologie.5^{ème} édition. Lamare .Paris , 2000 , 139.
- Monks A., Scudiero D et al.** Feasibility of a high flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines, 1991,83 :757.
- Montgonrey A.** Chemistry and structure activity studies of nitrosoureas-cancer treat- Rep, 1976, 60 : 651-664.
- Morin Y.** Petit larousse de la médecine. Paris, 2002, 490-492.
- Moulin M., et coquerel A.** Pharmacologie 2^{ème} édition. Paris, 2002.
- Nakamura T.** Clinical pharmacology of anticancer agents, 1992, 2452.
- Neal M.** Parmacologie médicale. 2^{ème} édition. Paris. 2003, 9-93.
- O'dwyer PJ., Stevenson JP and Johnson SW.** Clinical status of cisplatin, carboplatin and other platinum. Based antitumor drugs. Wily. Vch, Zurich, 1999, 29-70.
- Page B.** Néphrologie, 1995, 53-57.
- Pagés G.** Thérapie anticancéreuse cibles, 2006.
- Parker RT., Qill I et al.** Platinum-DNA damage in leukocyte DAN of patients receiving carboplatin and cisplatin chemotherapy, 1991, 12 : 1253-1258.
- Pearce HP and Branunstem WB.** Erison psoriatic plaques: a carly sign of methotrexate toxicity, 1996. 35 : 835-838.
- Pelmont J.** Enzymes. Presses universitaires de gernoble, 1995.
- Pezzi CM., Pollok RE et al.** Preoprative chemotherapy for soft tissue sarcom of the extremitier ann surg, 1991, 211, 477.
- Pierre F et Fernandez C.** Pharmacie clinique et therapeutique. Masson. Paris, 2000, 540.
- Pirre C., et Mariotti MCP.** Médecine et risqué au travail: guide du medicine en milieu – masson. Paris, 2002, 392-395.
- Pivot X., Asmar L and Hortobaggi GN.** The effecacity of chemotherapy with decetaxel and paditaxel in antracycline. Resistant breast cancer. In J Oncol, 1993, 15: 321.
- Pommier Y et al.** Mechanisme of action of karyotic DNA topoisomérase I and drugs, targeted to the enzume, 1998, 83- 105.
- Rappa G., Finch RA et al .** New insights into the biology and pharmacology of the multidrog resistance protiene (MRP) from gene knockout models; biochem pharmacol, 1999, 58 : 557-562.
- Rayane.** Néphropathies réversibles, l'insuffissance rénale aigué. 17^{ème} édition, 2002,25.
- Robert J et Bonnet J.** Actualités en pharmacogénomique des cancers. Bull cancer, 2004, 21: 19-28.
- Robert et Hoern B.** Thérapeutique des cancers chimiothérapie. Paris, 2001.
- Robert J.** Le cancer. Laboratoire de pharmacologie des médicaments anticancéreux, 2006, 93 :5-16.
- Sangraÿrang S., Calvo F and Fellous A.** Estramustine resistance. Gen pharmacol 1999, 33 : 107.
- Sévent T et Tortoro C.** Plantes , molécules et médicaments. Paris , 1994, 28-29.
- Scheffer GL.** Lung resistance-related protein/major vault protein and vaults in multidrug_resistant cance-curr opin –Oncol , 2000, 6 : 125-550.

- Scotté., Colonna P et Andrieu JM.** Cancerologie .3eme édition . Paris , 2002, 10-18.
- Scweitzer B.** Dihydrofolate reductase as a therapeutic target , Faseb J, 1990,4 : 2441-2452.
- Smets LA.** Programed cell death (apoptosis) and response to anti-cancer drugs . Anti-cancer Drugs , 1994 ,5 : 3-9.
- Sévent T et Tortoro C.** Plantes , molécules et médicaments. Paris , 1994, 28-29.
- Speyer J., Green MD et al.** Protective effect of the biperazine dione ICRF-187 against doxombicin – induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer , 1988, 319 : 745-752.
- Steege PS.** Métastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cells , 2003, 3 : 55-63.
- Stein CJ and Colditz GA.** Modifiable risk factors for cancer. BrJ cancer , 2004, 90 : 299-303.
- Talbert Met Willoquet L.** Guide pharmaco : étudiants et professionnels paramédicaux. Edition lamarre , 2004, 249-250.
- Tew K., Colvin M and Chabner BA.** Alkylating agents. In cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice. 1995.
- Tewey KM., Chen GL et al.** Intercalative anticancer drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomérase II. JChem, 1984, 259 : 9182-9187.
- Toniton Y.** Pharmacologie: chimiothérapie du cancer. Paris, 1997, 329-332.
- Valavaara R and Nordman E.** Renal complications of mitomycine C therapy with special reference to the total dose. Cancer, 1985, 55: 47-50.
- Vasseur M.** Les virus oncogènes. Hermann. Paris, 1989, 5.
- Verweij J., Funke-Kepper AJ et al.** Aprospective study on the dose dependency of cardiotoxicity induced by mitomycin C. Med. Oncol, 1988, 5: 159-163.
- Vogelstein B and Finzle KM.** The multis tep nature of cancer tunds genet, 1993, 9: 138-141.
- Weinstein IB.** The origins of luman cancer: molecular mechanisms of carcinogenesis and their implications for canar prevention and treatment. Twenty-Seventh G.H.A. Clames memorial award lecture cancer rescarch, 1998, 48 : 4135-4143.
- Weirnik PH., Banks et al.** Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adulde patients with acute myeloid leukemia- blood, 1992, 79: 313-319.
- Weiss RB., Pasada JG et al.** Nephrotoxicity of semustine. Cancer treats. Rep, 1983, 67: 1105-1112.
- Williams ME., Walker AN et al.** Ascending myloencephalopathy due to intrathecal vincristin sulfat A fatal chemotherapeutic error- cancer, 1983, 51: 2041-2147.
- Yaker A.** Cancérologie générale: anatomie pthologique 1983^e édition, Ben-Aknoun, Alger, 1985, 96-106.
- Yameski H.** Abrrant expression and function of gap. Junctions drung carcinogene-sis, 1991.
- Yule SM et al.** Cyclophosphamide metabolism in children following a 1-h and 2-h içnfusion, cancer chemother- pharmacol, 2001, 47: 222-228.
- Zhou D et al.** Cytochrome P450 2c 9 sensitizes human prostate timor cells to cyclophosphamide via a bystander affect. Antimicrob-agent and chemother, 2004, 44: 2659-2663.

Présenté par : BOUCHOUCHA Sakina KENDOULI Souhila TEFFAHA Faiza	Dirigé par : M ^{elle} CHERBAL Asma Date de soutenance : 23 / 06 / 2008
LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE ET LA NEPHROTOXICIT	
Nature du diplôme : Diplôme d'études supérieures en Biologie option Biochimie	
Résumé :	
<p>Le cancer est une maladie à risque élevé, sa morbidité est fréquente et très variés. L'évolution du cancer suit plusieurs étapes, depuis la transformation maligne jusqu'au métastases. Le diagnostic joue un rôle essentiel dans la réussite du traitement la chirurgie et la radiothérapie interviennent dans des stades précoces. La chimiothérapie est plus utile tardivement, et consiste à injecter des substances chimiques. Les antinéoplasiques classés, en familles différenciés selon leur mécanisme d'action, ils agissent sur le métabolisme des acides nucléiques et sur les mécanismes de la division cellulaire. La chimiothérapie est active sur les cellules néoplasiques mais elle est dangereuse pour les tissus sains et les organes. La néphrotoxicité est l'un des effets secondaires de la chimiothérapie qui s'agit d'une atteinte rénale où chaque constituant du parenchyme rénal peut être touchée (glomérule, tubule, vaisseaux, tissus interstitiel)</p> <p>Mots clés : cancer, transformation maligne, diagnostic, chimiothérapie, antinéoplasique, néphrotoxicité.</p>	
Abstract :	
<p>Cancer is a disease with a high degree of risk, its morbidity is frequent in the whole world. Thus, causing factors are numerous various. Cancer evolution follows several stages, from the malignant transformation to metastases. The diagnostic plays an essential role in treatment success, where surgery and radiotherapy intervene in early stage. Chemotherapy is more useful tardily, and consists in injecting chemical substances. Antineoplastic gathered in the different families according to their mode of action, they act on the metabolism of the nucleic acids and the mechanisms of the cellular division. Chemotherapy is active on the neoplastic cells but also dangerous for healthy tissues and organs. The nephrotoxicity is one of side effects of the chemotherapy which acts, a renal attack where each component of the renal parenchyma can be affected (glomerulus, tubule, vessels, interstitial fabrics).</p> <p>Keys words : cancer, malignant transformation, diagnostic, chemotherapy, antineoplastic, nephrotoxicity.</p>	
ملخص :	
<p>السرطان مرض خطير , نسبة انتشاره كبيرة في العالم كله , العوامل المسببة له كثيرة و متنوعة , و كل واحد من هذه العوامل له ميكانيزم خاص للسرطنة. تطور السرطان يمر بعدة مراحل , ابتداء من التحول ورم خبيث حتى تغير مركز المرض التشخيص يلعب دورا أساسيا في نجاح العلاج الذي منه الجراحة و المعالجة بالإشعاع , حيث تتدخلان في المراحل المبكرة , العلاج الكيميائي يكون نافعا أكثر في المراحل المتأخرة, و يتمثل في حقن مواد كيميائية . المضادات السرطانية تنقسم إلى عائلات مختلفة حسب ميكانيزم عملها , مؤثرة على ميتابوليزم الأحماض النووية و ميكانيزمات الانقسام الخلوي . العلاج الكيميائي يكون فعالا على الخلايا السرطانية و لكن يكون خطيرا على الأنسجة السليمة و الأعضاء.</p> <p>التسمم الكلوي هو أحد الآثار السلبية للعلاج الكيميائي و الذي يتمثل في إصابة كلوية , أين كل مكونات البروتشيم الكلوي يمكن أن تتضرر (الكبدية , أنيبب , الأوعية الدموية , النسيج الخلوي).</p> <p>الكلمات المفتاحية : السرطان, تغيير مركز المرض, التشخيص, العلاج الكيميائي, المضادات السرطانية, التسمم الكلوي.</p>	
Faculté des Sciences – Département de la Biologie Cellulaire et Moléculaire – Université de Jijel	