

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCES BIOLOGIQUES

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUÉE

**Mémoire présenté pour l'obtention
du diplôme de Master Académique**

Par : Tourirat Abir - Driai Djihed - Heniche Hanane

Intitulé

L'hépatotoxicité du traitement anti-cancer

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Abdallah RAHALI	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. Mohamed Lamine FREIDJA	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Encadreur
Dr. Dalila MEGDOUD	EPH Zahraoui - M'sila	Co-encadreur
Dr. Abderrahim BENSLAMA	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2021 /2022

DÉDICACE

*Je tiens C'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :
À l'être le plus cher de ma vie, À celui qui m'a fait de moi Une femme,*

Mon Père

À Ma mère, Mes chers Frères et Sœurs

À Mon Fiancé Aissam et sa Famille

Pour sa Patience, son Amour, son Soutien, et ses encouragements

À Mes amis et Mes camarades

Les Deux Personnes qui occupent une place dans Mon Cœur Aicha et

Sara

*Sans oublier tout les profs que ce soit du primaire, du moyenne, du
secondaire et de l'enseignement supérieur*

*À tous les membres de ma famille et toute personne qui porte le nom
" TOUIRAT "*

Je dédie le travail à tout ceux qui ont participé à Ma réusssi

TOUIRAT ABIR

Je Dédie ce modeste mémoire :

À ma très chère mère la plus belle chose dans la vie , Son amour et son affection.

À mon cher père. pour sa patience ,sa confiance et son respect. se mes choix, rien au monde ne vont les efforts fournis jour et nuit Pour mon éducation et mon bien être

À mon chère fils “ Baraa ” La meilleure chose que j’ai dans cette vie.

*À mes frères Housseem et abd errahim, Zakaria, Souhaib, et Ma sœurs
Amel*

À tous ceux qui me connaissent et qui m'ont un peu aidé surtout Professeur

« Brahimi Housseem »

Driai djihed

Ce mémoire est dédié :

Que ce travail témoigne de mes respects :

Au feu mon père, comme je souhaite que tu vives avec moi ces beaux moments, que Dieu ait pitié de toi.

À ma chère maman Grâce à vos grands sacrifices, l'ambiance que vous avez créée pour moi et votre soutien moral pour continuer mes études, tous les dons ne me suffisent pas pour vous exprimer ma gratitude et mes remerciements. Je prie Dieu de bénir votre vie

À mon chère fils Mohammed Islem la plus belle chose dans ma vie

À mes chères sœurs et frères Qui m'a encouragé et soutenu pour continuer mes études.

À tous mes meilleurs amis, mes copines et tous ceux qui me connaissent.

Heniche Hanane

REMERCIEMENTS

On remercie Dieu " ALLAH " le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mr Freidja Med Lamine, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent à Dr Megdoud Dalila, co-encadreur malgré ses préoccupations et son travail, pour son aide, ses efforts et ses encouragements.

À Mr Ben Azzi Nabil pour le grand intérêt qu'il a apporté à ce travail.

À tous les patients qui ont accepté de participer à notre étude.

Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs qui ont déployé leurs efforts pour nous assurer une information aussi complète.

Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations	ii
Liste des figures	iii
Listes des tableaux	iv
Introduction	1
Le cancer et la cellule cancéreuse	2
Généralités	2
Historique	2
Définition	2
types de cancer	3
Causes du cancer	3
Les différents traitement de cancer	5
Le traitement anti-cancer	7
La chimiothérapie	7
Les anticancéreux cytotoxiques	9
Classification et mode d'action des anticancéreux cytotoxiques	10
Les anticancéreux <i>Oxaliplatine</i> et <i>Irinotécan</i>	15
Les effets indésirables des anticancéreux	19
Les effets indésirables communs	19
Les effets indésirables spécifiques	21
Le foie et la toxicité hépatique	24
Anatomie	24
Fonction hépatique	25
Les différentes atteintes hépatique	28
La relation entre la chimiothérapie et hépatotoxicité	29
Importance de la biologie dans le suivi et la prise en charge des patients cancéreux	31
Signes clinique	31
Signes biologiques	31
Discussion générale	35
Conclusion	39
Références bibliographiques	

ملخص

ظهر العلاج الكيميائي كعلاج فعال لأنواع مختلفة من السرطان من خلال استخدام الأدوية المختلفة السامة للخلايا المضادة للسرطان. يرتبط هذا الاستخدام السريري بآثار جانبية ضارة تشكل مصدر قلق كبير للأطباء.

التأثير الجانبي الرئيسي هو السمية الكبدية التي يسببها العلاج الكيميائي ، بسبب الأضرار طويلة الأمد والمباشرة و / أو غير المباشرة لخلايا الكبد.

الكبد عرضة للهجوم السام ويتم تعزيز السمية الكبدية من خلال الأدوية المضادة للسرطان من خلال زيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية والإجهاد التأكسدي ، ويشير الإجهاد التأكسدي إلى حالة من عدم التوازن الملحوظ بين إنتاج ومراقبة أنواع الأكسجين التفاعلية ، وقد يكون هذا بسبب الإفراط في إنتاج الجذور الحرة أو بسبب نقص الدفاعات المضادة للأكسدة. لقد ثبت جيدًا أن أنواع الأكسجين التفاعلية تسبب أكسدة دهون الأغشية ، وانهيار غشاء الميتوكوندريا ، وأكسدة البروتينات الخلوية وتلف حلزون الحمض النووي في الخلايا الحية ، مما يؤدي إلى حالات مرضية مثل التنكس الدهني الكبدية ، والآفات الجيبية والتليف. يحتاج مريض السرطان إلى قدر كبير من الرعاية والدعم النفسي بسبب آثار العلاج الكيميائي الجسدي والنفسي.

الكلمات المفتاحية: العلاج الكيميائي ، السرطان ، الأدوية السامة للخلايا ، مضادات السرطان ، النوبات السامة ، الآثار الجانبية الضارة ، الكبد ، السمية الكبدية ، الإجهاد التأكسدي ، أنواع الأكسجين التفاعلية

Abstract

Chemotherapy has emerged as an effective treatment for different types of cancer through the use of different anticancer cytotoxic drugs. This clinical use is associated with adverse side effects that are a major concern for physicians.

The main side effect is chemotherapy-induced hepatotoxicity, due to long-term, direct and/or indirect damage to hepatocytes.

The liver is prone to toxic attack and hepatotoxicity by anti-cancer drugs is enhanced by increased production of reactive oxygen species (ROS) and oxidative stress, oxidative stress refers to a state of remarkable imbalance between the production and control of ROS, this may be due to an overproduction of free radicals or due to a decrease in antioxidant defenses. It has been well established that ROS cause membrane lipid oxidation, mitochondrial membrane collapse, cellular protein oxidation and damage in DNA helix in living cells, which lead to disease states such as steatosis liver, sinusoidal lesions and fibrosis. The cancer patient needs a lot of psychological care and support due to the effects of chemotherapy, both physical and psychological.

Key words: chemotherapy, cancer, cytotoxic drugs, anticancer, toxic attacks, adverse side effects, liver, hepatotoxicity, oxidative stress, reactive oxygen species

Résumé

La chimiothérapie est apparue comme un traitement efficace pour différents types de cancer par l'utilisation des différents médicaments cytotoxiques anti-cancer. Cette utilisation clinique est associée à des effets secondaires indésirables qui constituent une préoccupation majeure pour les médecins.

Le principal effet secondaire est l'hépatotoxicité induite par la chimiothérapie, due à long terme, d'une atteinte directe et/ou indirecte des hépatocytes.

Le foie est sujet aux attaques toxiques et l'hépatotoxicité par les médicaments anticancéreux est renforcée par une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et du stress oxydatif. Le stress oxydatif fait référence à un état de déséquilibre remarquable entre la production et contrôle des ROS, cela peut provenir d'une surproduction de radicaux libres ou en raison d'une diminution des défenses anti-oxydantes. Il a été bien établi que les ROS provoquent une oxydation des lipides membranaires, un effondrement de la membrane mitochondriale, une oxydation des protéines cellulaires et des dommages dans l'hélice d'ADN dans les cellules vivantes, entraînent des états pathologiques tels que la stéatose hépatique, les lésions sinusoïdales et la fibrose. Le patient atteint de cancer a besoin d'un bon suivi sur le plan biologique et de soutien psychologique en raison des effets de la chimiothérapie, à la fois physique et psychologique.

Mots-clés : chimiothérapie, cancer, médicaments cytotoxiques, anticancéreux, attaques toxiques, effets secondaires indésirables, foie, hépto-toxicité, stress oxydatif, ROS

Liste des abréviations

AC : Anti-Corp

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

ALAT : Alanine Amino-Transférase

ARN : Acide Ribo-Nucléique

ASAT : Aspartate Amino-Transférase

ATP : Adénosine Tri Phosphate

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CYP : Cytochrome P450

DACH : DiAmino-CycloHexane

DILI : Drug-Induced Liver Injury

GSH : Glutathion antioxydant

INCa : Institut National du Cancer

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

LDL : Lipoprotéine de basse densité

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

MDA : Malondialdéhyde hépatique

NASH : Stéatose Hépatique Non Alcoolique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OXL : Oxaliplatine

ROS : Reactive Oxygen Species

SOS : Syndrome d'Obstruction Sinusoïdale

5-FU : Fluorouracile

Liste des figures

Figure 1 : Processus de la mort cellulaire des cellules tumorales	9
Figure 2 : Illustration des sites d'action des médicaments sur le matériel génétique	10
Figure 3 : La structure chimique de OXL	15
Figure 4 : Bioactivité de OXL	16
Figure 5 : Mécanisme de formation des adduits OXL sur l'ADN	16
Figure 6 : Anatomie du foie	24
Figure 7 : Coupe transversale d'un lobule hépatique	25

Listes des tableaux

Tableau 1 : Médicaments cytotoxiques antimétabolites	11
Tableau 2 : Médicaments cytotoxiques alkylants	12
Tableau 3 : Les inhibiteurs de l'ADN topoisomérase	13
Tableau 4 : Médicaments intercalants	13
Tableau 5 : Les poisons du fuseau mitotique	14
Tableau 6 : Principaux agents inducteurs et inhibiteurs enzymatiques	27
Tableau 7 : Les valeurs normales de ASAT et ALAT	32
Tableau 8 : Les valeurs normales de phosphatase alcaline	33
Tableau 9 : Les valeurs normales de gamma-glutamyl-transpeptidases	33

Introduction

Introduction

Les cellules saines de l'organisme se multiplient de manière contrôlée, elles se divisent lorsque cela est nécessaire et sont pour ne se multiplier qu'un nombre de fois fini. Un cancer correspond à une prolifération incontrôlée de cellules dans l'organisme. Cette prolifération conduit à la formation d'une tumeur nommée. La tumeur et peu à peu envahit l'organe dans lequel elle est née, altérant son fonctionnement.

La chimiothérapie est un traitement du cancer consistant à administrer des médicaments anticancéreux qui tuent les cellules cancéreuses qui se divisent rapidement. Ces médicaments de chimiothérapie détériorent le matériel génétique des cellules qui se divisent rapidement, ce qui entrave la division cellulaire et donc la croissance de la tumeur. Malheureusement, des cellules saines qui se divisent rapidement dans le sang, la bouche, l'intestin, le nez, les ongles, le vagin et les racines capillaires sont aussi endommagées, et peuvent donc aussi être affectées.

Ce qui explique de nombreux effets secondaires toxiques communs comme les nausées, vomissement, anémie, mucite, alopecie, réactions allergiques, et des effets spécifiques tels que cardiopathie, neuropathies, néphropathie et des hépatopathies (Dineker, 2014). Les effets secondaires et leur gravité dépendent de la personne et du produit.

La durée de la chimiothérapie dépend de son efficacité et de sa tolérance, généralement des mois, de sorte que l'utilisation de ces médicaments est limitée par leurs effets secondaires. D'autre part, la présence d'effets secondaires ne signifie pas que la chimiothérapie fonctionne bien, et vice versa. Pour confirmer l'efficacité du traitement, les médecins doivent effectuer des tests.

ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I

Le cancer et la cellule
cancéreuse

Chapitre I. Le cancer et la cellule cancéreuse

I.1. Généralités

Le cancer est devenu un problème majeur de santé publique dans le monde, tant dans les pays développés que dans les pays en développement, et est considéré comme une cause majeure de mortalité (Khayati, 2018). Il affecte tous les groupes de la population mondiale, indépendamment de l'âge, du sexe ou du niveau socio-économique (Maamri, 2015).

I.2. Historique

En réalité, le cancer est une maladie aussi ancienne que l'humanité. Des traces de cancer ont été trouvées dans des momies égyptiennes. Avant le XXe siècle, la médecine n'était pas toujours efficace. Les gens mouraient de toutes sortes de maladies facilement traitables à notre époque (peste, variole, typhus, choléra, grippe espagnole et tuberculose). Toutes ces maladies tuent tellement de gens que le cancer est une maladie rare et peu fréquente.

Au début du XXe siècle, seule une personne sur vingt mourait d'un cancer. Pendant ce temps, la médecine a fait trois grandes découvertes qui ont permis aux gens de vivre plus longtemps : l'amélioration de l'hygiène, la vaccination et les antibiotiques (Macrotte et ouimet, 2008).

Ce n'est qu'au cours des cinquante dernières années que le cancer a été l'une des principales causes de décès. Malgré toutes les méthodes et techniques utilisées pour lutter contre le cancer, celui-ci reste la maladie la plus mortelle d'après OMS.

I.3. Définition

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération importante et chaotique de cellules anormales qui ont la capacité d'envahir les tissus sains et de se propager dans tout le corps (Brosselin et El yamani, 2006), elle est rapide et entraîne la mort (Hanahan et Weinberg, 2011).

Les cellules cancéreuses commencent à proliférer conduisant à la formation de regroupement de cellules anormales appelées tumeurs. Une tumeur devient maligne lorsque les cellules cancéreuses débutent leur migration vers d'autres organes via le sang ou la lymphe : on parle alors de Métastases. Il existe plus d'une centaine de cancers, définis en fonction de la cellule initiale dont ils sont issus. Une meilleure compréhension des différents mécanismes et des

molécules impliquées dans leur développement a permis la mise au point de nouveaux traitements et Médicaments. (Nurse, 2000).

Les cellules tumorales n'ont pas besoin d'un signal spécifique pour se multiplier, insensible aux signaux inhibiteurs de croissance. Les cellules cancéreuses deviennent invisibles pour le système immunitaire (Destruction).

I.4. Types de cancer

Il existe plusieurs types de cancers, qui sont définis selon la nature des tissus dans lesquels ils se développent. On distingue :

Les carcinomes dans la peau ou les tissus qui tapissent ou couvrent les organes internes, comme les intestins, le col de l'utérus, les poumons, les reins, les seins, les ovaires ou la prostate. Les lymphomes du système lymphatique (la rate, les ganglions lymphatiques et les vaisseaux lymphatiques) et les myélomes multiples des cellules plasmatiques (Bouchard et Ayoub, 2005).

Les leucémies dans le tissu hématopoïétique comme la moelle osseuse (Vaubourdolle, 2007).

Les sarcomes dans les muscles, la graisse, les vaisseaux sanguins, les os, le cartilage et d'autres tissus conjonctifs ou de soutien (Janssen, 2012).

I.5. Causes du cancer

Dans la plupart des cas, les causes exactes du cancer sont inconnues, mais il reste clair qu'il s'agit de l'action combinée de facteurs environnementaux et génétiques qui travaillent ensemble pour initier ou favoriser le cancer (Sylvie, 2010). Il existe plusieurs facteurs de risque qui peuvent être classés en risques endogènes et risques exogènes.

- **Les risques endogènes**

La prédisposition génétique

Il existe des mutations génétiques constitutionnelles héréditaires. Si cette mutation est liée à des gènes pouvant être impliqués dans l'initiation ou le développement du cancer (gènes suppresseurs de tumeurs, gènes proto-oncogènes), les personnes de la famille sont plus susceptibles de développer un cancer en vieillissant (Larroutou, 2003).

L'âge

Une augmentation du nombre de divisions cellulaires double le risque de mutation et, par conséquent, le risque de développer un cancer avec l'âge (Braud *et al.*, 2009).

Le surpoids et l'obésité

Scientifiquement, la production élevée d'hormones dans le tissu adipeux augmente le risque de développer de nombreux types de cancer (Oger, 2011).

- **Les risques exogènes**

Les virus, les bactéries et les parasites

L'infection peut provoquer un cancer à long terme. L'inflammation associée à cette infection entraîne la production d'anticorps à produire les radicaux libres dans le cadre de la défense immunitaire, certains de ces radicaux libres risquent d'altérer durablement l'ADN lors d'une inflammation chronique.

Les radiations

Les radiations peuvent casser des molécules et ainsi altérer l'ADN, provoquant des mutations. Le cancer qui caractérise ce facteur est le cancer de la peau. Les rayons ultraviolets UV causent le cancer (Tubiana, 2008).

Le mode de vie

Le stress, le tabac, l'alcool, l'exposition au soleil... sont des éléments générateurs de radicaux libres. Ce dernier, s'il n'est pas neutralisé, va « oxyder l'ADN » et générer des modifications pouvant indirectement conduire au développement d'un cancer (Marcotte et Ouimet, 2008).

L'alimentation

La consommation excessive de sucre et de mauvaises graisses qui envahissent de nombreux produits bouleversent les habitudes alimentaires et contribuent au développement de cancers (Horde, 2013).

I.6. Les différents traitements de cancer

- **La chirurgie**

Le traitement chirurgical d'un cancer par l'exérèse de la tumeur maligne à un stade la tumeur n'a pas encore métastasé. Elle reste un moyen le plus efficace de traitement du cancer, elle a évolué ces dernières années. En 2017, environ 465 600 hospitalisations pour chirurgie du cancer ont été réalisées dans les Établissements de MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) (INCa, 2018). La chirurgie complète quand tout le tissu tumoral a été réséqué et que les marges sont saines.

- **La radiothérapie**

La radiothérapie est la modalité la plus courante de traitement des cancers humains. Elle utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses, bloquer leur capacité à se multiplier et minimiser les dommages aux tissus normaux (Wang, 1997).

Ce traitement est utilisé dans plus de 50% des cas. Nous distinguons deux modalités de radiothérapie, la radiothérapie externe est basée sur l'utilisation du rayonnement du faisceau fourni par un accélérateur linéaire de particules (LINAC) et la radiothérapie interne à la source ou la curiethérapie implanté directement dans le site du patient (Bert *et al.*, 2005).

- **La chimiothérapie**

La chimiothérapie comme un traitement efficace pour différents types de cancer depuis des décennies à un but de tuer ou d'affaiblir les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps via une ou plusieurs substances chimiques. Les traitements par chimiothérapie consistent à injecter, le plus souvent par voie intraveineuse, dans un but d'enrayer ou de ralentir l'évolution des cellules cancéreuses. En 2017, environ 324 500 patients atteints de cancer ont été traités en MCO, avec plus de 3 Millions de séances et près de 260 000 séjours (INCa, 2018).

- **Les traitements ciblés**

Les thérapies ciblées contre le cancer visent la prévention et l'attaque spécifiquement la croissance et/ou la propagation des cellules cancéreuses certaines de leurs anomalies. Le principal mode d'action de ces thérapie est l'inhibition des mécanismes mêmes de formation de tumeur, grâce à une haute spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement ; soit des inhibiteurs intracellulaires (petites molécules spécifiquement les inhibiteurs de protéine kinase), soit des inhibiteurs extracellulaires (médicaments biologiques spécifiquement les anticorps monoclonaux). Les inhibiteurs de protéine kinase peuvent être multi

kinases et ainsi inhiber plusieurs voies, les anticorps sont toujours spécifiques d'une seule cible (INCa, 2016).

Les thérapies ciblées partagent des caractéristiques communes avec d'autres classes, notamment les hormonothérapies qui sont bloquer l'action pro-oncogénique des stéroïdes dans le cancer du sein et le cancer de la prostate et peuvent ainsi être rapprochées des thérapies ciblées dans la classification de l'INCa, et les immunothérapies spécifiques, de type anticorps, se fixant à des antigènes de surface (par exemple le CD20) sont considérées par certains comme des thérapies ciblée (INCa, 2016).

ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre II

Le traitement anti-cancer

Chapitre II. Le traitement anti-cancer

II.1. La chimiothérapie

L'utilisation de la chimiothérapie pour traiter le cancer existe depuis les années 1940, et elle a fait de grands progrès depuis, plus précisément avec la découverte de nouveaux médicaments dans les années 1970. C'est souvent la seule arme thérapeutique contre les tumeurs malignes (Marie *et al.*, 2004).

- **Définition**

La chimiothérapie est apparue comme un médicament anticancéreux efficace pour différents types de cancer qui dispose d'une solide base de preuves depuis des décennies. Elle utilise les produits chimiques, des médicaments antitumoraux ou anticancéreux, vise à éliminer les cellules cancéreuses même celles qui ne sont pas détectées lors des examens (Bouchard Ayoub, 2005). Elle est totalement adaptée à chaque patient en fonction des caractéristiques de la tumeur à traiter.

La chimiothérapie peut être proposée comme traitement unique ou être associée à la chirurgie, à la radiothérapie, à l'hormonothérapie, à l'immunothérapie ou encore à une thérapie ciblée selon le cancer.

- **mode d'action de la chimiothérapie**

La chimiothérapie agit sur l'ensemble du corps humain, contrairement aux traitements comme la chirurgie ou la radiothérapie qui agissent localement. C'est ce qu'on appelle la thérapie systémique. Le traitement a un effet sur les cellules cancéreuses, quelle que soit leur localisation dans le corps humain, et leur aspect à l'imagerie. Son action ralentit et bloque la croissance et la propagation des cellules cancéreuses dans le sang. Cela réduit la taille de la tumeur, élimine les cellules cancéreuses restantes dans le corps après une intervention chirurgicale ou une radiothérapie et réduit le risque de récurrence du cancer. Cela réduit la taille de la tumeur, élimine les cellules cancéreuses restantes dans le corps après une intervention chirurgicale ou une radiothérapie et réduit le risque de récurrence du cancer. La chimiothérapie peut agir sur une tumeur primaire ou sur des métastases plus éloignées du site tumoral initial.

- **Types de chimiothérapie**

Quatre grands types de chimiothérapie existent:

❖ La chimiothérapie curative

La chimiothérapie curative peut guérir complètement et définitivement certains cancers. Il peut être utilisé seul ou avec une intervention chirurgicale, une radiothérapie et/ou une hormonothérapie. Si le cancer ne peut pas être complètement guéri elle peut également induire une rémission, le cancer n'est plus détecté par les tests médicaux, c'est-à-dire la rémission peut être de longue durée et une vie normale peut être vécue. On croit généralement que le cancer d'un patient est guéri après 3 à 5 ans de rémission (Bouchbika *et al.*, 2008).

❖ La chimiothérapie néoadjuvante

Une chimiothérapie néoadjuvante se pratique avant une chirurgie, et a pour but de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter ainsi l'opération, ainsi que de diminuer les risques de récurrence de la maladie. Elle peut se prolonger sur 3 à 5 mois (Christophe *et al.*, 2008).

❖ La chimiothérapie adjuvante

Une chimiothérapie adjuvante est prescrite après une chirurgie complète de la tumeur, elle a pour but de diminuer les risques de récurrence à l'endroit de la tumeur d'origine ou ailleurs dans l'organisme. Elle se prolonge sur 5 à 6 mois en moyenne mais peut durer jusqu'à deux ans (Christophe *et al.*, 2008).

❖ La chimiothérapie palliative: prolonger et soulager

Faute de guérir un cancer, la chimiothérapie peut être palliative. Elle peut ralentir l'évolution de la maladie: diminution de la taille de la tumeur, destruction ou diminution du nombre de métastases, etc. Ceci a pour effet de prolonger ton espérance de vie, parfois de plusieurs années. Il améliore également le confort et la qualité de vie et soulage les symptômes (douleurs) qu'il provoque (Arnold et Nakamura, 2008).

● La chimiothérapie et la cellule morte

Sous l'effet de la chimiothérapie, les cellules cancéreuses meurent par apoptose la mort cellulaire programmée nécessaire à l'homéostasie tissulaire au cours du développement, une dégradation partielle des cellules sous stress extérieur, notamment provoquée par les traitements anticancéreux.

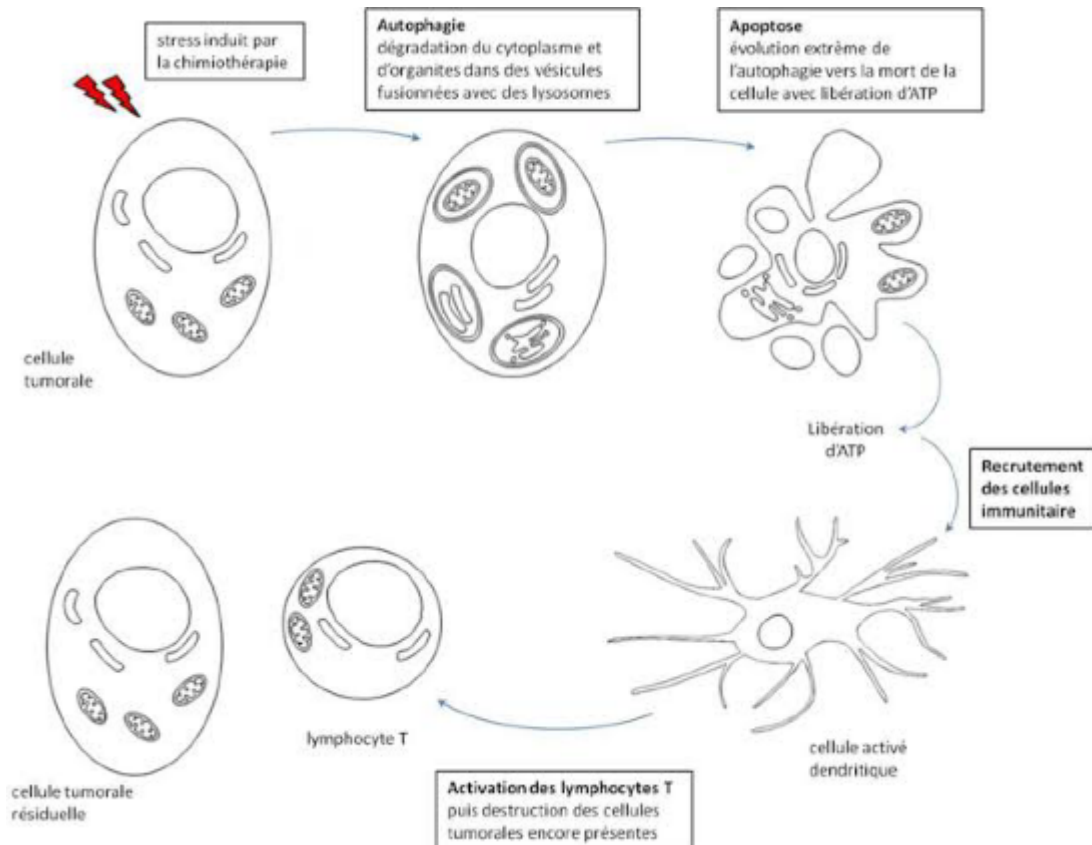


Figure 1 : Processus de la mort cellulaire des cellules tumorales (Michaud *et al.*, 2011).

Les cellules tumorales mourantes libèrent des messages d'avertissement, y compris l'ATP, qui recrutent des cellules immunitaires et permettent une réponse ciblée contre les cellules cancéreuses survivantes. En fait, l'ATP extracellulaire est responsable de l'attraction des cellules dendritiques sentinelles du système immunitaire au sein de la tumeur, qui alertent et activent les lymphocytes T, qui sont alors capables d'attaquer spécifiquement les cellules tumorales restantes (Michaud *et al.*, 2011) (Figure 1).

II.2. Les anticancéreux cytotoxiques

Les médicaments cytotoxiques (et cytostatiques) inhibent ou empêchent le bon fonctionnement des cellules. On les utilise surtout pour traiter le cancer, souvent dans le cadre d'une chimiothérapie.

Ces médicaments sont des substances qui interfèrent dans le cycle de reproduction des cellules de l'organisme. Ils agissent soit en modifiant directement la structure de l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'une cellule, ou la migration chromosomique, mais ils altèrent le fonctionnement cellulaire par blocage ou modification du métabolisme des acides ribonucléiques

(ARN) et des protéines . On peut diviser les médicaments anticancéreux en médicaments cytotoxiques et en modulateurs de la réponse biologique.

II.3. Classification et mode d'action des anticancéreux cytotoxiques

La classification des agents anticancéreux est basée sur leur mécanisme d'action et leur appartenance à des familles chimiques, ils agissent en altérant l'ADN (Delisle *et al.*, 2011)(Figure 2).

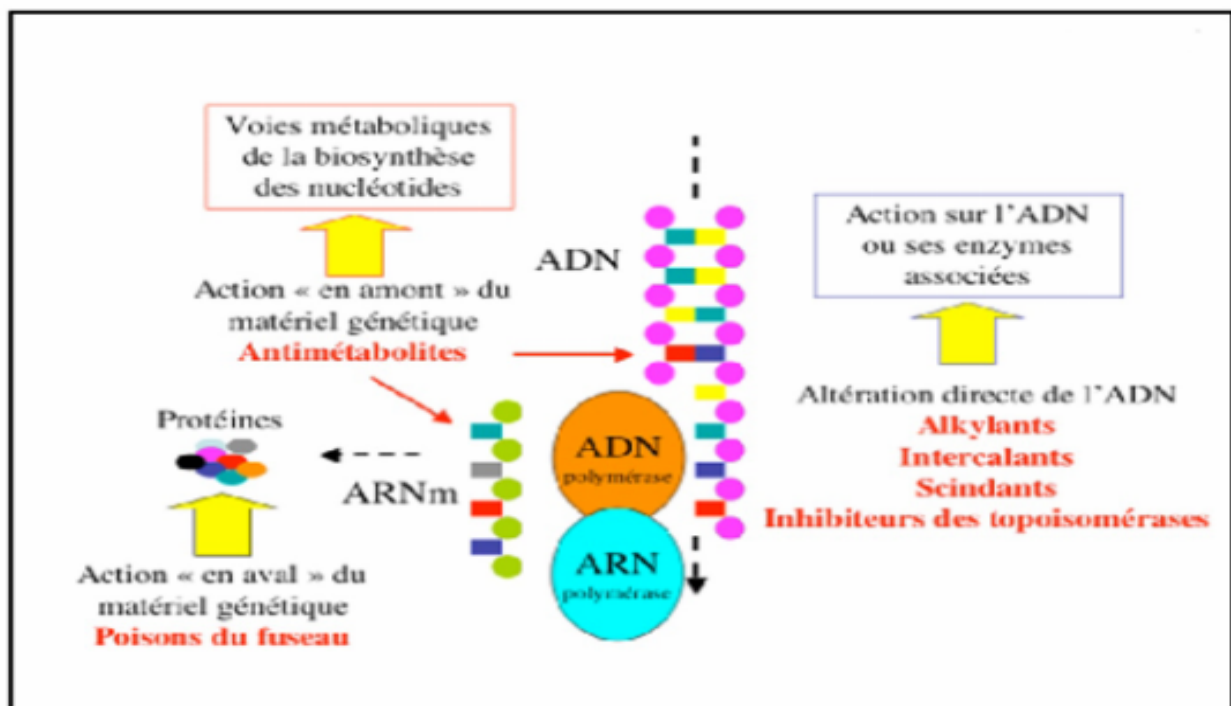


Figure 2 : Illustration des sites d'action des médicaments sur le matériel génétique (Delisle *et al.*, 2011).

❖ Action sur la synthèse de l'ADN

Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des molécules inhibant la synthèse des acides nucléiques, le début à toute prolifération cellulaire. Ce sont soit des analogues des purines et pyrimidines qui empêchent la synthèse des bases correspondantes (5-fluorouracile 5-FU), soit des analogues des folates (méthotrexate) empêchant la synthèse de l'acide folique, ce dernier est nécessaire à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (Faure, 2010) (Tableau 1).

Les antimétabolites	
Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
Antiprimidiques	
Fluorouracile(5-FU)	Fluorouracile
Capécitabine	Xeloda
Gemcitabine	Gemcitabine, Gemzar
Tegafur-Uracile	UFT
Cytarabine	Cytarabine, Aracytine, Depocyte
Azacitidine	Vidaza
Antipuriques	
Mercaptopurine	Purinéthol
Azathioprine	Imurel
Fludarabine	Fludara
Cladribine	Leustatine, Litak
Clofarabine	Evoltra
Nelarabine	Atriance
Pentostatine	Nipent
Antifoliques	
Méthotrexate	Méthotrexate, Ledertrexate
Pemetrexed	Alimta

Tableau 1 : Les médicaments cytotoxiques antimétabolites (Monassier, 2012).

❖ Action sur la réplication et la transcription de l'ADN

Les agents alkylants

Les alkylants contiennent un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles qui peuvent réagir avec les bases azotées de l'ADN. En créant des liaisons covalentes avec certaines bases de l'ADN, ils créent des ponts intra ou entre les caténaires, empêchant leur transcription et leur réplication entraînant des dommages cellulaires mortels. Il est également responsable de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN (Faure, 2010) (Tableau 2).

Les alkylants	
Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
Moutardes à l'azote	
Busulfan Melphalan Chlorméthine Chlorambucil Cyclophosphamide Ifosfamide	Busilvex Alkeran Caryolysine Chloraminophene Endoxan Holoxxan
Dérivés du platine	
Cisplatine Carboplatine Oxaliplatine	Cisplatine, Cisplatyl Carboplatine Oxaliplatin, Eloxatine
Nitrosourées	
Lomustine Carmustine Fotémustine Streptozotocine	Belustine Gliadel Muphoran Zanosar

Tableau 2 : Les médicaments cytotoxiques alkylants (Monassier, 2012).

Les inhibiteurs des topoisomérases

Les topoisomérases sont des enzymes clés dans les processus de réplication. Elles permettent de couper les brins d'ADN pour les dérouler (topo II) et d'induire des coupures bi caténares pour séparer les chromosomes avant la mitose (topo I). Les topoisomérases I et II sont ciblées par des anticancéreux qui stabilisent le complexe topoisomérase-ADN et ainsi inhibent la réplication, comme l'irinotécan inhibiteur de la topoisomérase I qui va bloquer les cellules au moment où elles synthétisent l'ADN, ainsi que l'étoposide qui bloque les cellules en phase S de la mitose du

fait de l'induction de coupures multiples dans l'ADN suite à l'inhibition de la topoisomérase II (Vacher *et al.*, 2008) (Tableau 3).

Les topoisomérases	
Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
Inhibiteurs de la topoisomérase I	
Irinotécan Topotécan	Campto Hycamtin
Inhibiteurs de la topoisomérase II	
Etoposide	Vépéside

Tableau 3 : Les inhibiteurs de l'ADN topoisomérases (Monassier, 2012).

Les agents intercalants

Les agents intercalants (anthracyclines), principalement des antibiotiques, sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, en taille et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN, ce qui empêche la progression des ARN et ADN polymérase et inhibant ainsi la réplication et la transcription. Mais ces molécules induisent également une liaison indissociable aux ADN topoisomérases II, et donc des cassures les simples et doubles brins (Tableau 3).

Les intercalants	
Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
Anthracyclines	
Doxorubicine Idarubicine Daunorubicine Epirubicine Pirarubicine	Adriablastine Zavedos Cerubidine, Daunoxome Farmorubicine Épirubicine
Anthracénosides	
Mitoxantrone	Novantrone

Tableau 4 : Les médicaments intercalants (Monassier, 2012).

❖ **Action sur la mitose****Les poisons du fuseau**

Les poisons du fuseau sont un groupe de médicaments anticancéreux naturels caractérisés par leur cible. Le fuseau, plus précisément appelé fuseau achromatique, est une structure qui apparaît dans la cellule au moment de sa division. Il est constitué de filaments le long desquels les chromosomes, une fois scindés en deux, se guident pour migrer aux deux pôles de la cellule au moment de la division cellulaire (mitose). En inhibant ce processus, les poisons du fuseau bloquent la mitose. Les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine) inhibent la polymérisation de la tubuline en microtubules et les texanes (paclitaxel et docétaxel) inhibent la dépolymérisation des microtubules (Robert, 2007) (Tableau 5).

Les poisons du fuseau mitotique	
Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
Les alcaloïdes de la pervenche	
Vinblastine Vindésine Vinorelbine Vincristine	Velbe Eldisine Navelbine Oncovin, Vincristine
Les alcaloïdes de l'if (Taxanes)	
Paclitaxel Docétaxel	Taxol Taxotere

Tableau 5 : Les poisons du fuseau mitotique (Monassier, 2012).

II.4. Les anticancéreux *Oxaliplatine* et *Irinotécan*

❖ *Oxaliplatine*

L'oxaliplatine (ou 1,2-diaminocyclohexane trans-l-oxaliplatine) est un anti-cancéreux au platine de troisième génération (Figure 3), largement utilisé dans le traitement de plusieurs cancers tels que le cancer colorectal et le cancer gastrique de stade II et de stade III (Liu *et al.*, 2019. Lu *et al.*, 2020) .

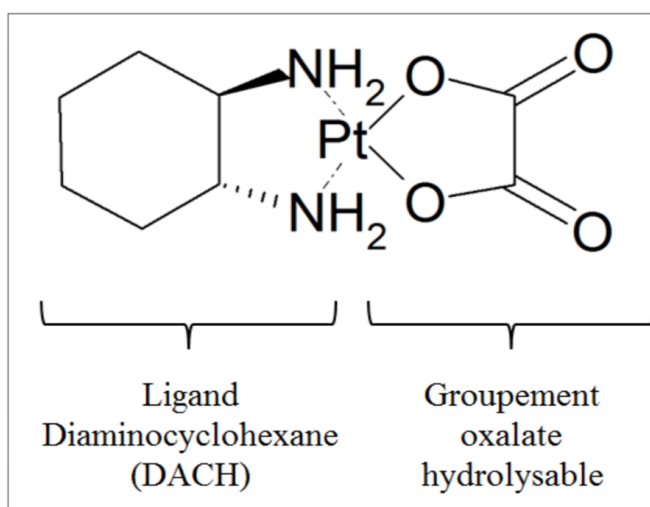


Figure 3 : La structure chimique de OXL (Ferrier, 2013).

• Mode d'action

Après l'administration, l'oxaliplatine (OXL) diffuse dans les compartiments sanguins et plasmatiques .

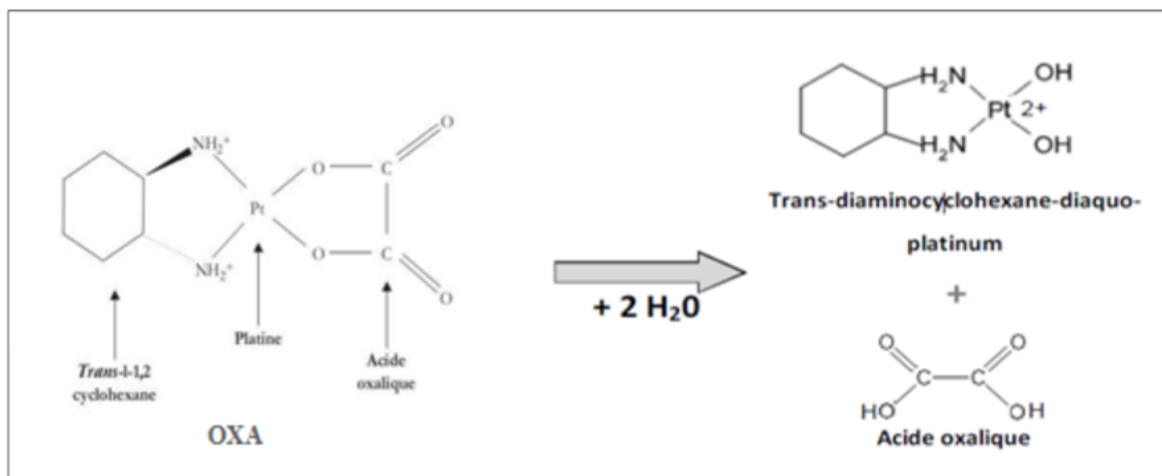


Figure 4 : Bioactivation de OXL (Delmotte, 2018).

Le complexe est bioactif (Figure 4) et subit quelques transformations dans le compartiment plasmatique. Le complexe va être hydrolysé, il y a donc une substitution Cl/H₂O due à l'abondance d'eau et peu de présence de chlore. Cette transformation en espèce électrophile très réactive va conditionner sa fixation sur l'ADN. La fixation sur l'ADN se fait par formation d'adduits, mono ou bifonctionnel, entre l'atome de platine et l'ADN.

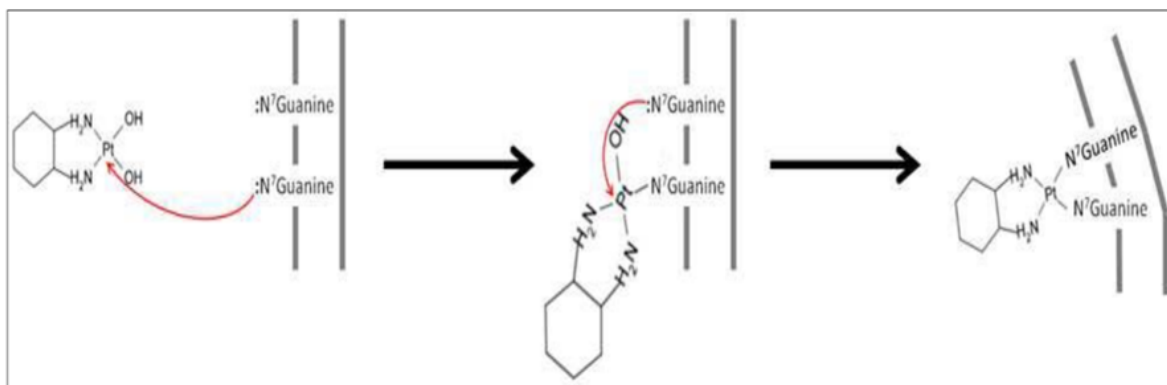


Figure 5 : Mécanisme de formation des adduits OXL sur l'ADN (Delmotte, 2018).

La liaison s'établit à la position N7 de deux guanines adjacentes (GG), d'une adénine et d'une guanine adjacente (AG) ou de guanines séparées par un nucléotide (GNG), empêchant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN, cause des effets cytotoxiques et anti néoplasiques (Figure 5). Ces adduits provoquent une distorsion de la double hélice stoppant les ADN polymérase dans la réplication. Par conséquent, la transcription de l'ADN en ARNm est aussi inhibée.

- **Toxicité hépatique**

Des études ont démontré que le stress oxydatif est l'un des principaux mécanismes impliqués dans les lésions hépatiques induites par l'OXL. Il a été démontré que l'OXL génère des dommages oxydatifs et est donc non seulement responsable d'une augmentation de la peroxydation lipidique, mais également d'une réduction des niveaux de glutathion antioxydant (GSH) et d'une inhibition de l'activité de diverses enzymes antioxydantes, conduisant à un déséquilibre entre le système oxydatifs et antioxydants, et finalement des lésions hépatiques. En outre, la pathogenèse des lésions hépatiques induites par l'OXL a été associée à la régulation négative des gènes liés au stress oxydatif, y compris la métallothionéine 1, l'hème oxygénase 1, le superoxyde dismutase 3 et le facteur nucléaire érythroïde (Lu *et al.*, 2020).

- ❖ **Irinotécan**

Un médicament anticancéreux utilisé pour traiter le cancer colorectal. Un prodrogue dont le métabolite actif inhibe la topoisomérase I induisant des cassures de l'ADN préférentiellement dans les cellules cancéreuses.

- **Mode d'action**

L'irinotécan est une prodrogue qui est préférentiellement activée dans le tissu tumoral par la carboxylesterase pour générer le métabolite actif SN-38, qui inhibe la topoisomérase 1. L'inhibition de la topoisomérase I provoque des cassures d'ADN simple brin, bloquant la réplication de l'ADN.

- **Toxicité hépatique**

Le foie ayant subi des modifications antérieures de la stéatose hépatique non alcoolique sont les plus exposés au risque de dommages supplémentaires dus à l'utilisation de la chimiothérapie. L'association entre la stéatohépatite et irinotécan a été confirmée dans d'autres études le risque de développer une stéatohépatite est 5 fois plus élevé chez 20 % des patients et le risque de décès par insuffisance hépatique est 10 fois plus élevé après la chirurgie. Cette molécule peut également provoquer un dysfonctionnement mitochondrial (Miyamura *et al.*, 2016).

L'irinotécan et le 5-FU affectent spécifiquement les membranes mitochondriales, permettant une augmentation des espèces réactives de l'oxygène et déclenchant une cascade d'événements

conduisant à la peroxydation lipidique, à la fibrose et à la mort cellulaire (Laurent *et al.*, 2004 ; Pessayre *et al.*, 2001). Les lésions sinusoidales résultent d'espèces réactives de l'oxygène. Une fois ces cellules endothéliales lésées, la cascade de coagulation est activée et peut conduire à une obstruction sinusoidale (Rubbia-Brandt *et al.*, 2004).

Il existe un risque de diarrhée retardée avec l'irinotécan. Cela signifie que la diarrhée peut apparaître plus de 24 heures après la prise du médicament et à tout moment entre les cycles (on dit qu'elle apparaît quelque temps après la prise du médicament).

ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre III

Les effets indésirables des
anticancéreux

Chapitre III. Les effets indésirables des anticancéreux

III.1. Les effets indésirables communs

- **Toxicité hématologique : La myélotoxicité**

La toxicité hématologique est la toxicité aiguë la plus ancienne et la plus courante des médicaments cytotoxiques. Elle résulte de la destruction des cellules souches hématopoïétiques en cours de différenciation. Il peut concerner les globules rouges, les globules blancs et/ou les plaquettes. Ceux-ci sont appelés respectivement anémie, leucopénie et thrombocytopénie. Nombre de ces effets secondaires peuvent être présents (Fondrinier *et al.*, 2004).

Cette toxicité est réversible, non cumulative et dose-dépendante sauf pour les nitrosouées, la mitomycine C, le busulfan et le carboplatine et les sels de platine qui présentent une toxicité cumulative et à long terme. L'association de plusieurs substances myélotoxiques entraîne une toxicité hématologique accrue, qui nécessite une surveillance plus poussée.

- **Toxicité digestive**

Les principales complications digestives associées aux chimiothérapies sont les nausées et les vomissements, la mucite et la diarrhée (Ahtit *et al.*, 2016).

- **Toxicité cutanée**

Les effets secondaires cutanés des chimiothérapies conventionnelles sont bien connus. Cependant, plus récemment, de nouveaux aspects cliniques ont été mieux décrits, comme les alopecies, les troubles de la pigmentation, syndrome mains-pieds, hidradénite neutrophilique eccrine surtout au niveau des jambes, du tronc, des aisselles et du visage, se caractérisant par des nodules et des plaques hémorragiques, pustuleuses et douloureuses, hidradénite neutrophilique qu'est une dermatose inflammatoire limitée qui s'observe surtout au niveau des jambes, du tronc, des aisselles et du visage, se caractérisant par des nodules et des plaques hémorragiques, pustuleuses et douloureuses, secondaires à l'inflammation des glandes eccrines et apocrines. La cytarabine, en particulier, cause cette éruption (Auffret, 2007).

Les hyperpigmentations sont fréquentes, diffuses ou localisées (par exemple au niveau des ongles ou au niveau du dos, avec un aspect de flagellation, à la suite d'un traitement par bléomycine). Elles sont dues à l'accumulation de mélanine au niveau de l'épiderme par

stimulation directe des mélanocytes. Bléomycine, cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU ou chlorméthine sont le plus souvent en cause (Auffret, 2007).

L'inflammation des kératoses actiniques, elle s'observe avec le 5-FU, la dacarbazine, la vincristine, la dactinomycine, la doxorubicine et le cisplatine. Les kératoses deviennent rouges, inflammatoires, parfois sensibles et prurigineuses. Les dermocorticoïdes sont utiles (Auffret, 2007).

De nombreuses anomalies des ongles sont observées lors des chimiothérapies : stries noires ou lignes de Beau, douleurs au niveau des ongles, fragilité, onycholyse se traduisant par une perte partielle ou complète de l'ongle, voire photo-onycholyse, paronychies. Toutes ces manifestations n'impliquent pas l'arrêt du traitement. Les médicaments le plus souvent en cause sont la mitoxantrone, la leucovorine, le méthotrexate, la bléomycine, le 5-fluoro-uracil, l'étoposide, les taxanes (Auffret, 2007).

- **La fatigue**

La fatigue liée au cancer est une sensation subjective persistante de fatigue, voire de fatigue physique, émotionnelle et/ou cognitive associée au cancer ou à son traitement, qui interfère de manière disproportionnée avec les activités habituelles (NCCN, 2010). Cela dépend de la subjectivité du patient. Elle diffère de la fatigue normale et ne disparaît pas avec le repos ou le sommeil (Cella *et al.*, 2002 ; De Bruin *et al.*, 2009). Parfois, le cancer est diagnostiqué et peut persister longtemps après la fin du traitement, y compris chez les patients en rémission, une plainte rapportée chez 30 à 40 % des survivants qui peut affecter considérablement leur qualité de vie. Sa survenue dépend de l'étendue de la maladie sous-jacente et de la sévérité des traitements reçus.

La fatigue peut être amplifiée par la détresse psychologique qui accompagne le survivant tout au long de son parcours, élément révélateur d'une atteinte de toutes les dimensions individuelles : limitation physique, perception de la santé, crainte de la rechute ou de la progression de la maladie, problème de couple, diminution de la satisfaction sexuelle à laquelle s'ajoutent parfois la stérilité, des soucis financiers et conflits avec l'assurance maladie. Paradoxalement, et après l'observation personnelle de helg, la fin d'un traitement ou la guérison n'est pas toujours vécue de façon positive. Le choc vital de l'annonce d'un cancer est compensé par une prise en charge médicale et infirmière de tous les instants, la compassion, les encouragements et l'intérêt de l'entourage. Cet édifice sécurisant et valorisant s'écroule au moins

partiellement à la fin d'efforts thérapeutiques couronnés de succès, faisant place à une sensation de vide et d'abandon qui peut encore (Helg, 2011).

III.2. Les effets indésirables spécifiques

- **Toxicité cardiaque**

Depuis la fin des années 60, les anthracyclines sont les plus connus dans la cardiotoxicité (Dietz et Van Der Hem, 2003). Les agents alkylants, comme le 5-fluoro-uracile et le paclitaxel les cytotoxiques sont à un risque important de complications cardiovasculaires.

Les maladies cardiovasculaires sont l'une des toxicités les plus sévères chez les patients traités pour un cancer du testicule avec une chimiothérapie à base de cisplatine (Chovanec *et al.*, 2017; Fung *et al.*, 2018).

D'autres effets indésirables peuvent survenir tels que l'hypotension, l'hypertension, les arythmies et les troubles de la conduction cardiaque, les péricardites et les complications thrombo-emboliques.

- **Toxicité neurologique**

La neurotoxicité des alcaloïdes de la pervenche caractérise l'atteinte des petites fibres qui explique une composante neurovégétative se traduisant par une constipation opiniâtre, un trouble de l'érection ou une pandysautonomie plus sévère (hypotension orthostatique, gastroparésie, iléus paralytique, atonie vésicale). Les troubles du transit sont majorés par l'ondansétron, antiémétique fréquemment associé aux chimiothérapies, aboutissant parfois à de véritables syndromes occlusifs (Lebrun *et al.*, 1997).

Les chimiothérapies sont responsables de symptômes neurotoxiques non spécifiques pouvant impliquer les systèmes nerveux périphérique et central (keime-Guibert *et al.*, 1998).

La neurotoxicité peut constituer le facteur limitant du traitement oncologique et être responsable d'un impact sur la qualité de vie. Cette toxicité dépend bien sûr de la voie d'injection du traitement, mais elle est surtout fonction de la capacité des agents cytotoxiques à traverser la barrière hémato-encéphalique BHE. Les médicaments diffusant aisément (agents alkylants, dérivés du platine, aracytine ou méthotrexate) sont ceux dont la toxicité neurologique est la plus importante (Psimaras *et al.*, 2009).

Une relation significative a été démontrée entre l'augmentation des taux résiduels de platine dans le sang et la sévérité de la neurotoxicité (Sprauten *et al.*, 2012). Les mécanismes liés à la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie impliquent des dommages aux corps cellulaires neuronaux dans le ganglion de la racine dorsale et une toxicité axonale par des déficits de transmission ou une défaillance énergétique (Travis, 2014).

- **Toxicité rénale**

L'insuffisance rénale la plus fréquente pendant le traitement du cancer est l'insuffisance rénale aiguë (IRA), qui se caractérise par une augmentation rapide de la créatinine sérique. Une insuffisance rénale aiguë peut survenir après une semaine ou plus, surtout si le patient poursuit le traitement après l'apparition des symptômes (Launay-Vacher *et al.*, 2007). L'IRA aux platines, dose-dépendante, est principalement observée pour des doses supérieures à 50 mg/m². Son incidence augmente avec le nombre de cures réalisées (Meijer *et al.*, 1982).

Les médicaments utilisés dans le traitement des cancers présentent des profils de tolérance rénale différents. Parmi les médicaments anticancéreux présentant une potentielle toxicité rénale, les dérivés du platine, le méthotrexate et la gemcitabine sont les mieux connus (Launay-Vacher *et al.*, 2008).

- **Toxicité pulmonaire**

La toxicité pulmonaire a été identifiée comme le principal effet secondaire associé au traitement par la bléomycine. Ce médicament peut provoquer une pneumopathie interstitielle, évoluant parfois vers une fibrose pulmonaire, pendant ou peu après la prise du traitement. La prévalence à long terme de la toxicité pulmonaire non mortelle est d'environ 7 % à 21 % chez les patients traités pour un cancer des testicules (Fung *et al.*, 2018).

Dans une vaste étude portant sur plus de 38 000 patients, le taux de mortalité standardisé par maladie respiratoire chez les patients traités par une chimiothérapie à base de cisplatine (y compris la bléomycine) était d'environ 2,5 par rapport à la population générale (Fousa, 2007).

Les mécanismes exacts de la toxicité pulmonaire sont encore mal connus. Des études antérieures ont suggéré que la dysfonction endothéliale induite par la chimiothérapie pourrait être impliquée dans la diminution de la fonction pulmonaire (Aziz, 2007 ; Nuver, 2010).

- **Toxicité hépatique**

Les chimiothérapies anticancéreuses sont souvent responsables d'atteintes toxiques du foie non tumoral. Deux types de lésions histologiques ont été rapportés récemment dans le traitement des cancers digestifs : le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) ; ou maladie veino-occlusive associé à l'utilisation de l'oxaliplatine et la stéatohépatite associée à l'utilisation de l'irinotécan. Le SOS entraîne une augmentation de la morbidité postopératoire en particulier lors des hépatectomies majeures ou lorsque plus de six cycles de chimiothérapie ont été administrés. La stéatohépatite augmente la morbidité et la mortalité postopératoires (Rubbia-Brandt, 2010).

ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre IV

Le foie et la toxicité hépatique

Chapitre IV. Le foie et la toxicité hépatique

IV.1. Anatomie

Le foie est positionné à droite, sous le diaphragme, et présente une couleur brun-rouge. La capsule de Glisson, fibreuse, l'entoure et le protège. Il est constitué de deux lobes distincts, séparés par le ligament falciforme, qui permet également de le relier à la paroi abdominale antérieure. Le hile, qui se situe sur la face inférieure du foie, correspond à la zone de passage des éléments vasculaires portaux et artériels et des conduits biliaires. L'innervation hépatique présente des fibres sympathiques et sympathiques qui forment des plexus avant de pénétrer dans le foie (Lacour et Belon, 2015) (Figure 6).

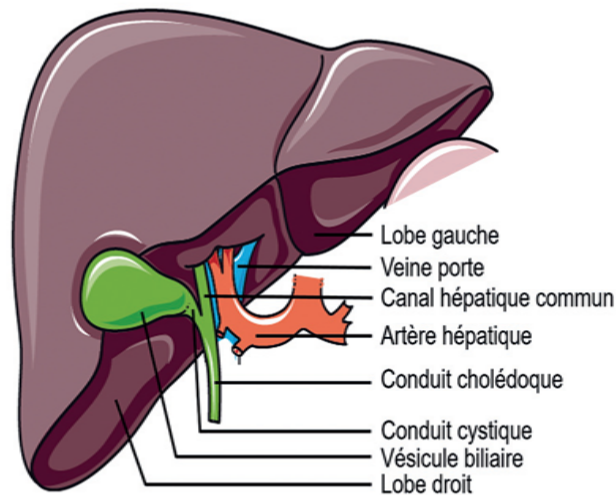


Figure 6 : L'anatomie du foie (Bessaguet et Desmoulière, 2021).

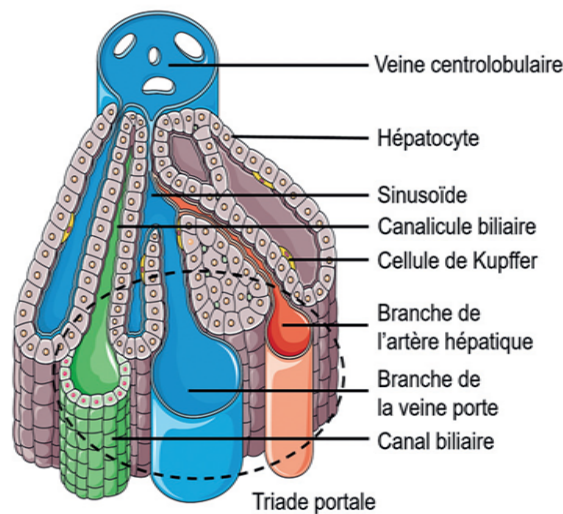


Figure 7 : Coupe transversale d'un lobule hépatique

(Bessagnet et Desmoulière, 2021).

La vascularisation hépatique est particulière du fait de la présence d'un double réseau veineux : le portail et la voûte. Le foie, qui reçoit 25 à 30 % du débit cardiaque, est l'un des organes vasculaires les plus riches. La majeure partie du flux sanguin provient de la veine porte, mais également de l'artère hépatique. Le sang de ces deux entités atteint le niveau des sinusoides hépatiques qui sont des capillaires en contact étroit avec les hépatocytes, formant une importante zone d'échanges. Les sinus se jettent ensuite dans les veines centrales pour former les veines hépatiques qui rejoignent la veine cave inférieure (Desmoulière, 2007 ; Lacour et Belon, 2015) (Figure 7).

La bile, qui est synthétisée par les hépatocytes, est collectée au niveau de la voie biliaire, puis des voies biliaires, et enfin des voies biliaires droite et gauche, qui se collectent au niveau du hile pour former le canal hépatique commun. Il est ensuite stocké dans la vésicule biliaire, un petit réservoir en forme de poire de 50 ml placé sous le foie et drainé par le canal cystique. L'intersection de ces deux canaux forme le canal cholédoque qui permet à la bile de s'écouler dans le duodénum (Lacour et Belon, 2015) (Figure 6 et 7).

IV.2. La fonction hépatique

Le foie est un organe riche en vaisseaux sanguins via l'artère hépatique et la veine porte. Il est organisé sous forme de lobules hexagonaux qui permettent simultanément l'apport d'oxygène aux tissus hépatiques, l'assimilation des nutriments de l'intestin et la production de

bile. La bile, qui est produite par le foie puis concentrée dans la vésicule biliaire, participe à l'émulsification des graisses et à leur absorption dans le tractus gastro-intestinal. La circulation entérohépatique des sels biliaires limite leur synthèse et améliore l'absorption des graisses. Le foie intervient également dans l'apport de glucides et de protéines, l'activation de la vitamine D, et l'élimination des produits toxiques et des médicaments grâce à certaines enzymes (Tableau 6). Il existe une importante pro-synthèse au niveau hépatique, et son rôle est de réguler de nombreuses fonctions telles que l'immunité, la coagulation sanguine, la pression artérielle et la croissance de l'organisme. Enfin, le foie présente une grande capacité de stockage du glucose sous la forme du glycogène, de nombreuses vitamines et de certains éléments minéraux comme le fer (Bessaguet et Desmoulière, 2021).

Les enzymes responsables de détoxification du corps humain par le foie sont divisées en deux grandes classes. Les enzymes de phase I sont généralement Cytochrome P450 (CYP450). Ces cytochrome répartis en quatre familles (CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4), puis en sous-familles (CYP1A, CYP2D, etc.), et enfin les isoenzymes (CYP3A4, CYP2D6, etc.). Ces enzymes sont principalement utilisées pour le rôle des groupements hydrophiles greffés éléments toxiques pour les rendre plus solubles dans l'eau. De nombreux médicaments et molécules induisent ou inhibent la synthèse du CYP450 causes d'interactions parfois médicamenteuses Sévère (Tableau 6). Les enzymes de phase II ont effet de l'ajout d'éléments (étape de conjugaison) forte hydrophilie sur le groupe greffé au premier stade, généralement du sucre, tel que l'acide glucuronique ou des peptides tels que le glutathion. Ces enzymes sont des glutathion S-transférases ou il existe également l'uridine 5-diphosphate glucuronyl transférase l'augmentation de l'hydrophilie moléculaire. Les enzymes hépatiques facilitent finalement leur élimination dans les urines. Cette étape supprime les éléments dont la toxicité est parfois appelée stade III (Almazroo *et al.*, 2017).

Iso forme CYP	Inducteurs	Inhibiteurs
CYP3A4/5	Carbamazépine, efavirenz, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, topiramate, millepertuis	Clarithromycine, ciclosporine, diltiazem, érythromycine, itraconazole, imatinib, kétoconazole, ritonavir, télithromycine, vérapamil, jus de pamplemousse, réglisse
CYP1A2	Carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, café, tabac	Ciprofloxacine, norfloxacine, fluvoxamine
CYP2A6	Carbamazépine, phénobarbital, rifampicine	Pilocarpine, sélégiline
CYP2B6	Cyclophosphamide, efavirenz, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis	Clopidogrel, imidazolés, sertraline, voriconazole, réglisse
CYP2C8	Cyclophosphamide, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis	Gemfibrozil, imatinib, montélukast, triméthoprime
CYP2C9	Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine	Acide valproïque, amiodarone, etravirine, fluconazole, fluvastatine, gemfibrozil, imatinib, métronidazole, miconazole, voriconazole
CYP2C19	Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, ritonavir, millepertuis	Clobazam, fluvoxamine, fluconazole, clopidogrel, oméprazole, lansoprazole, modafinil, voriconazole
CYP2D6	Pas d'inducteur spécifique	Amiodarone, bupropion, chloroquine, chlorpromazine, clomipramine, flécaïnide, halopéridol, fluoxétine, imatinib, paroxétine, moclobémide, quinidine, prométhazine, ritonavir, Terbinafine
CYP2E1	Éthanol, isoniazide, tabac	Disulfirame, 4-méthyl pyrazole

Tableau 6: Principaux agents inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

IV.3. Les différentes atteintes hépatique

Les métabolites réactifs toxiques ciblent principalement les hépatocytes mais aussi les cholangiocytes (cellules épithéliales des voies biliaires), les cellules endothéliales sinusoidales et les cellules étoilées. Les principales atteintes hépatiques se présentent sous la forme d'hépatites aiguës (cytolyse, biliaire ou mixte) ou chroniques entraînant une stéatose hépatique voire une cirrhose. Ainsi que les doses élevées de contraceptifs oraux et de stéroïdes anabolisants peuvent provoquer des tumeurs du foie ou des tumeurs bénignes des cellules hépatiques qui peuvent disparaître (Viala et botta, 2005).

- **Les hépatites cytolytiques**

La cytolyse implique les hépatocytes et provoque une nécrose ou une apoptose. La formation de métabolites réactifs est suivie par les cytochromes. Les lésions peuvent être centrales, intermédiaires ou périphériques et dépendent de la distribution des différents systèmes enzymatiques. De manière générale et grâce à la fonction de régénération hépatique, ces lésions peuvent être réversibles mais peuvent parfois évoluer vers une cirrhose si les mécanismes de réparation tissulaire sont contournés (Coumoul, 2017). Ces atteintes peuvent être d'origine virale ou médicamenteuse.

- **Les hépatites immunoallergiques**

Ce sont des types d'hépatite rares, indépendants de la dose et de l'effet, avec des périodes d'apparition relativement longues. Ce type d'attaque se caractérise par la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des patients ainsi que par une réaction rapide et exacerbée lors de la réadministration de la molécule après guérison (Bonierbale, 1996).

- **Les hépatites cholestatiques**

La cholestase intrahépatique se produit lorsque les voies biliaires intra-hépatiques sont obstruées (principalement en raison de carcinomes) ou lors d'une altération des hépatocytes (dans le cas d'une hépatite) entraînant une diminution de la production de bile. Ces crises peuvent survenir lors de la prise de dérivés hormonaux (stéroïdes anabolisants, œstrogènes, androgènes, contraceptifs oraux) mais aussi de phénothiazines, antidépresseurs tricycliques, d'anti-inflammatoire non stéroïdiens et de macrolides. Le mécanisme d'immuno-susceptibilité est souvent à l'origine des lésions. Certains antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques, les

macrolides ou l'association amoxicilline/acide clavulanique peuvent créer des lésions inflammatoires des voies biliaires et entraîner une cholestase se traduisant par un ictère (Viala et Botta, 2005).

- **Les hépatites stéatosiques**

La stéatose est causée par l'accumulation de lipides dans le cytoplasme des hépatocytes. L'emplacement des dépôts dépend de la toxine impliquée. La stéatose peut être microscopique ou vésiculeuse de grande taille selon le mécanisme et le toxique. Les médicaments les plus souvent responsables sont les doses élevées de cyclones intraveineuses, l'acide valproïque, l'aspirine et leurs analogues nucléosidiques (Viala et Botta, 2005).

- **Les atteintes vasculaires**

La toxicité vasculaire hépatique peut se manifester d'abord par une atteinte des sinus et conduire à un phénomène de dilatation voire de destruction des cellules endothéliales entraînant des troubles hématologiques (dilatation kystique remplie de sang). Une obstruction des grosses veines au-dessus du foie (syndrome de Budd-Chiari) a été rapportée après certains traitements anticancéreux (dacarbazine, doxorubicine) (Viala et Botta, 2005).

IV.4. La relation entre la chimiothérapie et hépatotoxicité

La stéatose hépatique non alcoolique, ou NASH, est une maladie silencieuse caractérisée par l'accumulation de graisse dans le cytoplasme des hépatocytes qui est souvent constatée après un test sanguin de routine. Les stéatopathies non alcooliques peuvent être causées par certains médicaments, il y'en a 3 sortes : les stéatoses macro et microvésiculaire (souvent réversibles) et la stéatohépatite (Miyamura *et al.*, 2016). La stéatose macrovésiculaire peut être causée par des molécules utilisées en chimiothérapie (5-fluorouracile, tamoxifène, Irinotécan, cisplatine, asparaginase et méthotrexate). Ce genre de stéatose est la plus fréquente et la plus bénigne.

La stéatohépatite (c'est-à-dire la NASH elle-même) est causée par l'amiodarone, le méthotrexate, le tamoxifène et l'irinotécan. Cependant, étant donné que la stéatohépatite est généralement précédée d'une stéatose, il est également possible que des médicaments qui favorisent la stéatose totale et vésiculeuse puissent également provoquer une stéatohépatite.

Chez certains patients, l'oxaliplatine peut rarement présenter un risque de développer une neutropénie, une thrombocytopenie et/ou une anémie. Cet effet indésirable étant dose-dépendant,

la surveillance du patient évite des conséquences graves. Le risque est plus élevé lorsqu'il est associé au 5-FU.

Les caractéristiques pathologiques des lésions hépatiques induites par l'OXL comprennent l'élargissement des sinusoides hépatiques, l'agrégation plaquettaire dans les sinus intrahépatiques, la stéatose hépatique, des effets indésirables cliniquement significatifs caractérisés par une couleur bleuâtre du foie, une splénomégalie et une thrombocytopenie. 78 % présentent des lésions hépatiques sinusoidales à des degrés divers. Des modifications histopathologiques du foie surviennent chez environ 59 %, 10 à 60 % présentent un dysfonctionnement hépatique, ainsi qu'une incidence accrue d'événements irréguliers pendant la chimiothérapie, les études ont démontré que le stress oxydatif est l'un des principaux mécanismes impliqués dans les lésions hépatiques induites par l'OXL (Lu *et al.*, 2020).

Le syndrome d'obstruction sinusoidale est caractérisé par une extension sinusoidale hépatique, une atrophie des hépatocytes, une fibrose péri-sinusoidale et une hyperplasie nodulaire récurrente. Ces modifications histologiques semblent être présentes chez jusqu'à 40 % des patients traités par des schémas thérapeutiques à base d'OXL et subissant une hépatectomie (Robinson *et al.*, 2013).

Le stress oxydatif est la principale cause de toxicité du cisplatine à doses élevées, probablement en raison d'une faible déplétion en GSH. Plusieurs études ont rapporté une élévation significative du malonaldéhyde hépatique (MDA) et de faibles niveaux d'enzymes antioxydantes chez les souris traitées avec cisplatine, les biomarqueurs les plus sensibles qui causent des dommages cellulaires et une toxicité sont les transaminases, car elles sont viscérales à un endroit et sont libérées dans la circulation après des dommages cellulaires (Florea et Büsselberg, 2011 ; Dasari et Tchounwou, 2014).

Comme de nombreux inhibiteurs de la tyrosine kinase à petites molécules, le lapatinib est bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquemment signalés sont la diarrhée, la fatigue, les nausées et les éruptions cutanées. Dans les études cliniques, des niveaux élevés d'enzymes hépatiques ont été rapportés. En raison du métabolisme hépatique via le CYP3A4, le lapatinib peut interagir avec tous les substrats, inducteurs et inhibiteurs de ces CYP.

ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre V

Importance de la biologie dans
le suivi et la prise en charge des
patients cancéreux

Importance de la biologie dans le suivi et la prise en charge des patients cancéreux

Signes cliniques

Les données cliniques montrent certaines associations entre la chimiothérapie et les modifications histologiques du foie. Cependant, ces associations sont observationnelles et il existe de nombreux facteurs de confusion potentiels: l'ictère et l'encéphalopathie hépatique sont les symptômes majeurs. Cependant, des signes moins distincts peuvent suggérer des lésions hépatiques, telles qu'une asthénie, des nausées, une anorexie et des douleurs dans l'hypochondre droit.

Les signes cliniques observés sont peu ou pas très spécifiques d'un type d'atteinte. Il existe certains signes cliniques caractéristiques selon l'étiologie de l'atteinte hépatique . L'hépatite virale causée par le virus de l'herpès est définie par une fièvre inaugurale supérieure à 38,5°C, une résistance aux antipyrétiques, une absence de lésion herpétique et d'ictère. Une intoxication phalloïdienne peut être causée par l'ingestion d'amanite phalloïde, amanite vireuse, l'amanite printanière, de galère marginée, ou d'une espèce issue du groupe des lépiotes brun rose (Eyssartier *et al.*, 2017). Elle se caractérise par une hépatite fulminante qui se présente en phase asymptomatique pendant environ douze heures jusqu'à l'apparition de vomissements sévères et de diarrhées cholériques pendant un à quatre jours (Belafia *et al.*, 2012).

Signes biologiques

Les modifications des paramètres biologiques sont plus caractéristiques selon le type d'atteinte, contrairement aux signes cliniques. La principale lésion hépatique est la cytolyse, nécrose des hépatocytes principalement causée par l'élévation des transaminases. Si le taux d'ALAT diminue sans revenir à la normale, c'est un signe de passage à la chronicité, accompagné d'une élévation brutale du taux des transaminases lorsque l'hépatite redevient agressive. Pour rappel, une atteinte hépatique est considérée comme aiguë lorsque les anomalies des tests de la fonction hépatique datent de moins de trois mois et chronique lorsque ces anomalies sont présentes depuis plus de trois mois (Bénichou, 1996). Contrairement à la crise précédente, la cholestase se manifeste par une élévation de plusieurs facteurs dont la phosphatase alcaline, les gamma-glutamyl transpeptidases et la bilirubine.

Si une atteinte hépatique est suspectée, les tests suivants seront d'abord nécessaires : l'activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), des phosphatases alcalines, des gamma-glutamyl transpeptidases aussi les taux de bilirubine totale et conjuguée (Bénichou ,1996). Des paramètres biologiques qui caractérisent le bilan hépatique.

Les valeurs de concentrations sanguines normales (UI/L)

Sexe	ASAT	ALAT
Femme	6 à 25	6 à 25
Homme	8 à 30	8 à 35

Tableau 7 : les valeurs normales d'ASAT et d'ALAT (UI/L) (Roche, 2016).

Une augmentation de l'ALT est spécifique aux lésions hépatiques, tandis qu'une augmentation de l'AST peut être le signe d'une atteinte musculaire lors d'une prise de poids, d'une cardiomyopathie ou d'un infarctus du myocarde. Si une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline ou de l'activité de la bilirubine conjuguée est observée en parallèle, un taux élevé d'AST indiquera une atteinte hépatique (Bénichou, 1996 ; Roche, 2016). Une augmentation des transaminases supérieure à dix fois les valeurs normales peut être le signe d'une hépatite virale aiguë (au stade d'ictère), d'une hépatite médicamenteuse et d'une intoxication, d'une ischémie hépatique aiguë après un trouble cardiaque ou une obstruction biliaire.

Les lésions hépatiques peuvent entraîner une modification de la phosphatase alcaline qui catalyse normalement l'hydrolyse alcaline des esters de phosphate. On les retrouve dans tous les tissus et plus particulièrement dans les membranes cellulaires, notamment au niveau des voies biliaires. Il est à noter que l'enzyme est physiologiquement élevée chez l'enfant et l'adolescent au cours du développement osseux ainsi que chez la femme enceinte en raison de son origine placentaire. L'élévation pathologique survient au cours de la cholestase et s'accompagne d'une augmentation de l'activité de la gamma-glutamyl transpeptidase et des 5 nucléotides. Cela pourrait être un signe de lithiase biliaire, de cholestéatome, de tumeurs de la tête du pancréas, du foie, de cirrhose, de stéatose médicamenteuse ou d'autres dommages. Cependant, il faut veiller à ce que l'élévation isolée puisse être causée par des maladies osseuses telles que la maladie de

Paget et l'ostéomalacie (ou rachitisme). Cette amplification peut aussi être d'origine secondaire à l'hyperparathyroïdie, au myélome, aux métastases et à l'insuffisance rénale (CHU de Liège, 2018).

Les valeurs de concentrations sanguines normales (UI/L)

Sexe	Phosphatase alcaline
Femme	35 à 105
Homme	40 à 130

Tableau 8 : Les valeurs normales de Phosphatase alcaline (UI/L) (Roche, 2016).

Les gamma-glutamyl-transpeptidases sont des enzymes présentes dans de nombreux organes et impliquées dans le transport des acides aminés entre les cellules. Leur prise de sang permet d'évaluer l'activité du foie, notamment en cas d'alcoolisme chronique, d'hépatite virale, de cirrhose ou de cholestase. Son taux peut être élevé lors d'intoxication médicamenteuse, d'obésité ou de pancréatite aiguë.

Les valeurs de concentrations sanguines normales (UI/L)

Sexe	gamma-glutamyl-transpeptidases
Femme	35 à 105
Homme	40 à 130

Tableau 9 : Les valeurs normales de gamma-glutamyl-transpeptidases (UI/L) (Roche, 2016).

La bilirubine conjuguée doit être absente du sérum ou détectable à l'état de traces. Par conséquent, les concentrations de bilirubine totale doivent être inférieures à 17 $\mu\text{mol/L}$ (CHUPS, 2018). Une concentration élevée dans le système circulatoire est un signe d'obstruction du cours

normal de la sécrétion. C'est le cas lors de cholestase due à des calculs biliaires, lors de néoplasmes, pancréatites, hépatites d'étiologies diverses (virale, toxique, alcoolique) ou lors de la prise de certains médicaments (contraceptifs, érythromycine) (CHU de Liège, 2018).

DISCUSSION
GENERALE

Le déroulement de la chimiothérapie

Le déroulement de la chimiothérapie est soigneusement planifié selon un protocole précis par l'équipe médicale. La chimiothérapie ne débute qu'après une évaluation pré-thérapeutique (examens biologiques et tests d'imagerie), et en fonction des résultats, le médecin établit un calendrier avec le patient. La prise en charge de la chimiothérapie nécessite un suivi régulier.

Les examens biologiques permettent à l'oncologue de vérifier l'état de santé du patient avant chaque traitement de chimiothérapie. Le médecin donne le «feu vert» pour commencer ou poursuivre la chimiothérapie et la durée des traitements est variable. Elle s'adapte à chaque personne traitée et n'est pas proportionnelle à la gravité de la maladie.

La durée d'un traitement de chimiothérapie néoadjuvante est variable selon les situations. Elle dure en moyenne de 3 à 5 mois. La chimiothérapie adjuvante est en moyenne de 5 à 6 mois. Elle varie parfois de quelques semaines à deux ans. La chimiothérapie métastatique varie de 3 mois à plus d'un an.

Les aspects pratiques d'une chimiothérapie

Le choix des médicaments de chimiothérapie est adapté à chaque cas : chaque cancer est unique et nécessite un traitement adapté. Les médicaments de chimiothérapie peuvent être administrés de plusieurs façons selon les médicaments utilisés, à quelle fréquence et pendant combien de temps : par injection intraveineuse (intraveineuse) ; oralement (par la bouche) ; injection dans le muscle (la voie injection intramusculaire); et rarement, directement dans tumeur ou dans la cavité du corps qui a été envahie par des cellules cancéreuses. Lorsque les cellules cancéreuses se sont propagées dans la cavité abdominale, il est possible d'administrer la chimiothérapie directement dans la cavité péritonéale (on parle d'injections intrapéritonéales). La chimiothérapie peut aussi être injectée dans une artère (injection intra-artérielle), dans la plèvre (on parle d'injection intrapleurale) ou dans le liquide céphalo-rachidien (on parle d'injection intrathécale). Ces modes d'administration nécessitent une hospitalisation. Une anesthésie locale est proposée si nécessaire.

Cathéter

Les cathéters sont utilisés pour administrer rapidement des médicaments de chimiothérapie dans les veines. C'est un tube stérile très fin, souvent inséré dans une veine à la base du cou. Il en existe deux types : les cathéters simples ou cathéters veineux centraux et les cathéters à site d'injection implantable.

Les effets secondaires de la chimiothérapie

Il existe de nombreux médicaments anticancéreux différents, chacun a son propre mode de fonctionnement, ses indications, ses contre-indications et ses effets secondaires. Dans la grande majorité des cas, la chimiothérapie que vous recevez est souvent un cocktail de plusieurs médicaments. La chimiothérapie provoque des effets secondaires irréguliers qui peuvent être légers. C'est temporaire. L'importance de ces effets secondaires n'est pas un signe de l'efficacité ou de l'inefficacité du traitement. La chimiothérapie peut être efficace même si elle ne provoque pas d'effets secondaires. Ils sont mis en évidence sous une forme ou une autre selon les traitements utilisés : chaque médicament de chimiothérapie a une toxicité spécifique. Elle est directement liée au type de médicaments pris, à leur posologie et à leur combinaison, à la réaction individuelle de chaque patient et à son état général. Elle varie d'un cycle de chimiothérapie à l'autre. Certains effets secondaires peuvent être réduits, voire évités, avec des soins et des médicaments appropriés. Tous ces effets secondaires n'apparaissent pas en même temps.

Toxicité médicamenteuse hépatique

Le foie est l'un des plus gros organes du corps humain, pesant entre 1,6 et 2 kg. Il remplit de nombreuses fonctions vitales et les maladies qui l'affectent sont souvent préoccupantes. Les mécanismes des lésions hépatiques induites par les médicaments (drug-induced liver injury DILI; Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse) commencent généralement par la formation de métabolites réactifs. Le DILI intrinsèque et spécifique implique un certain niveau de stress induit directement par les médicaments ou des dommages aux hépatocytes par le biais de trois mécanismes principaux : le dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif et les modifications de l'homéostasie des acides biliaires. Dans certains cas de DILI hépatocellulaire, le stress des hépatocytes entraîne une réponse immunitaire adaptative qui, associée à une perte de tolérance immunitaire, est finalement responsable de lésions hépatiques cliniquement significatives.

L'oxaliplatine et l'irinotécan sont des médicaments cytotoxiques de deux différents mécanismes d'action. L'irinotécan peut également provoquer un dysfonctionnement mitochondrial, ainsi l'OXL interagit avec l'ADN pour former des ponts intra et inter brins entraînant une interruption de la synthèse de l'ADN, cause de l'activité cytotoxique et antitumorale. Ils ont un effet hépatique, qui conduit à deux types de lésions hépatiques : maladie non alcoolique du foie gras (associé à l'utilisation de l'irinotécan et aussi Fluorouracile), blessure sinusoidale (associé à l'utilisation l'oxaliplatine) .

La thérapie ciblée

La chimiothérapie anticancéreuse s'est développée très rapidement au cours des dernières années, avec une place croissante donnée aux associations d'antimitotiques, dont les actions se potentialisent, l'apparition des thérapies dites "ciblées", qui constituent une véritable révolution thérapeutique, et la possibilité de traiter des malades plus longtemps, sur plusieurs "lignes" de chimiothérapies successives, cela avec des résultats en progression constante, y compris pour les plus âgés d'entre eux. Ces innovations découlent de la rapidité avec laquelle la connaissance de la biologie des cellules cancéreuses se sont traduites en application médicamenteuse, les thérapies ciblées visent à bloquer un mécanisme de croissance propre aux cellules cancéreuses (action ciblée). Ainsi, contrairement à la chimiothérapie, ils agissent presque spécifiquement sur les cellules cancéreuses et ont théoriquement moins d'effets indésirables, les médicaments adaptés visent à contrôler ces effets secondaires qui peuvent disparaître à l'arrêt des traitements.

Soutien psychologique et cancer

Si le cancer attaque l'organisme, ses conséquences psychologiques peuvent affecter l'estime de soi, les relations avec les autres ou encore la qualité de vie. Le stress et l'anxiété sont courants, ainsi que la fatigue, la douleur et les réactions indésirables aux médicaments. Les effets du cancer ne se limitaient pas uniquement à la santé physique, mais s'étendaient également à la santé psychologique des patients atteints de cancer et de leurs familles, car la détresse psychologique est très courante chez les patients atteints de cancer, même après y avoir survécu et avoir terminé le traitement. Il est nécessaire de communiquer et de créer une relation de confiance avec le médecin. Il est important de se sentir épaulé par son entourage. Reprendre une activité professionnelle ou maintenir ses activités quotidiennes, quand cela est possible, est parfois bénéfique. À la fin, tout ce qui doit être fait pour un soutien psychologique est d'arrêter de trop penser à votre état et de mettre de côté les pensées négatives pour permettre au traitement d'être efficace, ***comme qu'il n'est pas toujours possible de faire face à la maladie tout seul, n'hésitez pas à solliciter un soutien psychologique.***

CONCLUSION

Conclusion

Les médicaments cytotoxiques ont un index thérapeutique étroit et leurs effets indésirables sont le plus souvent la conséquence directe de leurs effets sur les cellules non tumorales, car les altérations cellulaires qu'ils induisent ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses. Les tissus atteints préférentiellement sont ceux dont les cellules ont un potentiel prolifératif élevé, tels que la moelle osseuse (en induisant anémie, thrombopénie, leucopénie, pancytopenie) ou la muqueuse digestive (en induisant mucite, stomatite, diarrhée). Ces toxicités sont souvent dose-limitantes et peuvent être à l'origine de complications sévères. Les médicaments anticancéreux induisent également à différents degrés des vomissements, une alopecie, une infertilité ainsi que divers effets indésirables spécifiques à une classe ou à une molécule particulière.

Les médicaments cytostatiques peuvent être actifs à des doses non toxiques. Leur activité n'aboutit souvent pas à une réduction tumorale mais à un retard de croissance tumorale et peuvent avoir un effet synergique avec les produits cytotoxiques. Au cours des dernières années, la meilleure connaissance des mécanismes à l'origine de la transformation maligne ou de la progression tumorale (rôle des facteurs de croissance, leurs récepteurs et voies de signalisation, rôle des d'enzymes kinases, rôle de la néovascularisation tumorale, rôle des modifications épigénétiques...) a ouvert de nouvelles voies pour le développement de médicaments anticancéreux, habituellement regroupés sous le terme de « thérapies ciblées ». Ils se distinguent en théorie de la chimiothérapie classique par un effet ciblant une anomalie portée par les seules cellules tumorales, avec comme espoir l'obtention d'une meilleure efficacité associée à une toxicité plus limitée (sans effet ou avec un effet théoriquement négligeable sur les cellules normales).

Comme perspective pour ce travail, il serait intéressant de compléter notre étude avec l'analyse des données récupérées à partir des dossiers des patients de l'établissement public hospitalier Zahraoui - M'sila et pourquoi pas l'élargir à d'autres centres anti-cancers (CAC) sur le territoire national.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Ahtit, M., abdelmajid, S., Abderrazak, K., Benkirane, R., Rachida, S. B., & Kerak, E. (2016). Les Effets Indésirables Digestifs De La Chimiothérapie : Cas Des Patients De L'institut national d'oncologie de Rabat (Maroc). *European Scientific Journal*, *ESJ*, 12(33), 454. <https://doi.org/10.19044/esj.2016.v12n33p454>.

Almazroo OA , Miah MK , Venkataramanan R .Drug metabolism in the liver .*Clin Liver Dis* 2017;21(1) :1–20 .

Arnold JA., Nakamura CG., 2008. La chimiothérapie considération pour les hygiénistes dentaires.*Bulletin du cancer*,42:241-248.

Auffret, N. (2007). Complications cutanées des chimiothérapies. *La Lettre du Cancérologue*, 16(9), 401-404.

Aziz NM: Cancer survivorship research: State of knowledge, challenges and opportunities. *Acta Oncol.* 2007;46:417-432.

Bénichou C. Guide pratique de pharmacovigilance: détecter et prévenir les effets indésirables des médicaments. Paris: Pradel; 1996. xi+315.

Belafia F, Jung B, Jaber S, Paugam-Burtz C. Insuffisance hépatique aiguë. In:Urgence 2012 [Internet]. Paris; 2012 [cité 1 nov 2019]. p. 13. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Insuffisance_hepatique_aigue-2.pdf

Bert C, Metheany KG, Doppke K, Chen GT (2005) A phantom evaluation of a stereo-vision surface imaging system for radiotherapy patient setup. *Med Phys* 32:2753–2762.

Bessaguet, F., & Desmoulière, A. (2021). Le foie. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(605), 57-61.

Bonierbale E. Mécanisme des hépatites immunoallergiques induites par l'acide tiénilique: Activation métabolique de ce médicament et fixation covalente sur les cytochromes P4502C chez l'homme et le rat. [Internet] [Thèse de doctorat]. [Paris]: Université Paris V; 1996 [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: <https://tel.archivesouvertes.fr/tel-00654392/document>

Bouchard L., Ayoub J., 2005. Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie, Fondation québécoise du cancer, Canada, p.51.

Bouchbika Z., Quero L., Kouto H., 2008. Chimiothérapie adjuvante suivie d'une chimio-radiothérapie conformationnelle dans les cancers de l'estomac. *O. R. Cancer/Radiothérapie*, 12: 775-780.

Brosselin P. et El Yamani M., 2006. Cancer et environnement. *Journal of Pathology*, 10: 638-644.

Broud J. et al., avoir un cancer après 70 ans. *Ligue nationale contre le cancer*, Paris, 19-24, 2009.

Cella D, Lai J, Chang C, et al (2002) Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 94:528–38.

Chovanec M, Abu Zaid M, Hanna N, El-Kouri N, Einhorn LH, Albany C. Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2670-2679.

Christophe V., Corbeil M., Ser V., 2003. Évaluation des supports écrits sur la compréhension des informations médicales en cancérologie. Exemple de la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein, *Annale PharmaFr*, 4: 161-168.

CHU de Liège. PHOSPHATASES ALCALINES [Internet]. CHU de Liège. 2018 [cité 16 juillet 2018]. Disponible sur: http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498233/fr/phosphatasesalcalines-sang

CHU de Liège. BILIBRINE CONJUGUÉE [Internet]. CHU de Liège. 2018 [cité 17 juillet 2018]. Disponible sur: http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498430/fr/bilirubine-conjugueesang

CHUPS. Valeurs usuelles des examens pratiqués par le laboratoire de biochimie. [Internet]. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie - Médecine Sorbonne Université. 2018 [cité 17 juillet 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/usualval.html>

Coumoul X. Toxicologie. Malakoff: Dunod; 2017. x+259.

Dasari S, Tchounwou B P. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*, 2014; 0: 364–378.

De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, et al (2009) Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 26:4239–46.

Delisle F., Devauchelle P., Soyer C., 2011. Chimiothérapie anticancéreuse. *EMC–Vétérinaire*, 5:1-9.

Delmotte, J. B. (2018). Étude des marqueurs de la neuropathie à l'oxaliplatine. Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay ; 23, 32, 33, 34P.

Deniker P, Encyclopaedia Universalis, Psychopharmacologie : Chimiothérapies psychiatriques, 2014.

Desmoulière A. Hepatic stellate cells: the only cells involved in liver fibrogenesis? A dogma challenged. *Gastroenterology* 2007;132 (5) : 2059–62.

Dietz, B. and Van Der Ham K.G, Late-onset cardiotoxicity of chemotherapy and radiotherapy. *Neth J Med*, 2003. 61(6): p. 228-31.

Eyssartier G, Roux P, Buyck B. *Le guide des champignons: France et Europe*. Paris: Belin; 2017. 1151 p.

Faure S., 2010. Anticancéreux cytotoxiques. *Actualités pharmaceutiques*, 497:51-54.

Ferrier, J. (2013). Douleurs neuropathiques induites par l'oxaliplatine. Physiopathologie et approches thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I; 3, 8, 9, 32,33p.

Florea A.M ,Büsselberg D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects. *Cancers*.2011 ;3 : 1351-1371.

Fondrinier E, Pezet D, Gamelin E, *Pris en charge et surveillance du patient cancéreux*, 2004;P 35-51.

Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:533–544.

Fung C, Fossa SD, Williams A, Travis LB. Long-term Morbidity of Testicular Cancer Treatment. *Urol Clin North Am*. 2015;42(3):393-408.

Fung C, Dinh P Jr, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Schaffer K, Fossa SD, Travis LB. Toxicities Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy and Radiotherapy in Long-Term Testicular Cancer Survivors. *Adv Urol*. 2018;2018:8671832.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer : The Next Generation. *Cell*. Mars 2011 ;144(5) :646-74.

Helg, C. (2011). Séquelles incapacitantes après chimio-et radiothérapie. *Douleur et analgésie*, 24(1), 29-33.

Horde P., 2013. Alimentation et cancer. *Santé médecine*, 1:10-138.

Institut national du cancer (INCa). Les cancers en France en 2018 – L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019).

Janssen J., 2012. Quatre Grands types de cancer. *Savoir pour mieux agir*, 416: 382-5171.

Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY, Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 1998 ; 245 : 695-708.

Khayi FE. (2018). Registre hospitalier : expérience du service d'oncologie du Chu Mohammed VI de Marrakech. Thèse de doctorat en médecine. Univ CADI AYYAD MARRAKECH .165pp.

Lacour B, Belon JP. Physiologie du système digestif. In: Lacour B, Belon JP. *Physiologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2015. p.225–58.

Larroutou B., 2003. Le cancer. *CNR (centre national de la recherche scientifique)*, 36:1154-1160.

Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Insufficiency and Cancer Medications (Irma) Study Group. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (Irma) study. *Cancer* 2007 ; 110 : 1376-84.

Launay-Vacher, V., Isnard-Bagnis, C., Janus, N., Karie, S., & Deray, G. (2008). Chimiothérapie et toxicité rénale. *Bulletin du cancer*, 95(8), F96.

Laurent A, Nicco C, Tran Van Nhieu J, et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39(5):1277–85.

Lebrun C, Chichmanian RM, Chatel M, Frenay M. Recurrent bowel occlusion with oral ondansetron: a previously unknown adverse event. *Ann Oncol* 1997;8:919–20.

Liao, B., Zhang, Y., Sun, Q., & Jiang, P. (2018). Vorinostat enhances the anticancer effect of oxaliplatin on hepatocellular carcinoma cells. *Cancer medicine*, 7(1), 196-207.

Liu, T., Zhang, X., Du, L., Wang, Y., Liu, X., Tian, H., Wang, L., Li, P., Zhao, Y., Duan, W., Xie, Y., Sun, Z. & Wang, C. H. (2019). Exosome-transmitted miR-128-3p increases chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer. *Molecular cancer*, 18(1), 43.

Lu, Y., Wu, S., Xiang, B., Li, L., & Lin, Y. (2020). Curcumin attenuates oxaliplatin-induced liver injury and oxidative stress by activating the Nrf2 pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 73.

Maamri A. , (2015).Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc ;Revue bibliographique.*Annales des Sciences de la Santé*. N° 1, Vol. 1: 20-29.

Marcotte J. et Ouimet R., 2008.*Le cancer*, Société canadienne du cancer, Québec,4-8.

Marie JP., Marzac C., Legrand O., 2004.Mécanismes de résistance aux agents cytostatiques.*EMC-Hématologie*,1:59–68.

Meijer S, Mulder N, Sleijfer DT, de Jong PE, Sluiter WJ, Schraffordt Koops H, et al. Nephrotoxicity of cis-diamminedichloride platinum during remission-induction and maintenance chemotherapy of testicular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982 ; 8 : 27-30.

Michaud M., Martin I., Sukkuwala A., 2011. Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice.*Science Inserm*, 334:1573-1577.

Miyamura, Mitsuhiro, Junko Yokota, et Toshiji Saibara. « [Drug-induced Nonalcoholic Steatohepatitis] ». *J. Pharm. Soc. Jap.* 136, no 4 (2016): 579-82. doi:10.1248/yakushi.15-00264-3.

Monassier L, 2012.strasbourg , pharmacologie dcem3 «les anticancereux»

National Comprehensive Cancer Network -NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-related fatigue V (2010) Retrieved from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf

Nurse P.A Long Twentieth century of Review the Cell Cycle and Beyond,2000 ;100 :71-78.

Nuver J, de Haas EC, Van Zweeden M, Gietema JA, Meijer C .Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro. *Oncol Rep*. 2010;23(1): 247–253.

Oger N., 2011.quelles sont les causes du cancer.*Agriculture biologique*, 31: 92-847.

OMS | Cancer [Internet].WHO.[cité 18 avr 2019].Disponible sur :
<http://www.who.int/topics/cancer/fr/>

Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):57–69.

Psimaras, D., Leclercq, D., Dehais, C., & Ricard, D. (2009). Complications neurologiques des chimiothérapies. *La lettre du Neurologue*, 13, 42-52.

Robert J., 2007. Les poisons du fuseau.*Journal Oncologie*, 9:766-772.

Roche B. Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2016 [cité 16 juillet 2018]. Disponible sur:

<http://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/examens/dosage-sanguin.html>

Robinson, S. M., Mann, J., Vasilaki, A., Mathers, J., Burt, A. D., Oakley, F., White, S. A. & Mann, D. A. (2013). Pathogenesis of FOLFOX induced sinusoidal obstruction syndrome in a murine chemotherapy model. *Journal of hepatology*, 59(2), 318-326.

Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):460–6.

Rubbia-Brandt, L. (2010, Décembre). Lésions hépatiques induites par la chimiothérapie systémique pour cancer d'origine digestive. In *Annales de pathologie* (Vol. 30, No. 6, pp. 421-425). Elsevier Masson.

Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, Campbell ME, Hannigan RE, Cvancarova M, Beard C, Haugnes HS, Fosså SD, Oldenburg J, Travis LB. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):300-7.

Travis LB, Fossa SD, Sesso HD, et al. Chemotherapy- induced peripheral neurotoxicity and ototoxicity: new paradigms for translational genomics. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5).

Sylvie D, (2010).Analyse de gènes candidats au cancer du sein impliqués dans les interactions avec BRCA1 et BRCA2, Thèse de doctorat en Physiologie Endocrinologie. Univ ; LAVAL, Québec, Canada :pp.

Tubiana M ,. (2008) .- Généralités sur la cancérogène. Sciences médicales / Medical sciences /C.R. Biologies 331 114–125.DOI: doi:10.1016/j.crv. 2007.03.003.

Vacher VL., Bagnis CI., Janus N., 2008.Chimiothérapie et toxicité rénale.Journal Oncologie,95 : 96-103.

Vaubourdolle M., 2007. Biochimie et hématologie. sujets normaux et cancéreux. Hématologie clinique , Paris, 878 J.965, 2007.

Viala A, Botta A. Toxicologie. Paris: éditions Tec & Doc; 2005. xxiii+1094.

Wang CC. Radiation therapy for head and neck neoplasms. New York: Wiley-Liss; 1997.
[Google Scholar]