

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة الشهيد حمدة لخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakdhar- EL OUED

كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

THEME

Effets Secondaires de la chimiothérapie

Présenté Par :

M^{elle} : DJEDIDI Wouroud

Mme : OTMANI Ouafa Oum Elfadhel

M^{elle} : LAKRED Fatima

Devant le jury composé de :

Président : NADJI Nassima

MAA, Université d'El-Oued.

Examineur : ZATAL Hosna

MAA, Université d'El-Oued.

Promoteur : BEKKOUCHE Amel

MAA, Université d'El Oued.

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements

Pour sa bénédiction...

Je remercie Allah, le tout puissant pour sa bonté, pour sa miséricorde et pour sa clémence qui m'a donnée l'honneur d'être parmi les êtres qui ont eu la chance de savoir lire et écrire et donne aboutissement à ce modeste mémoire.

*J'adresse mes remerciements à mon encadreur **Dr. Bekkouche Amel** pour sa disponibilité, soutien et confiance.*

Je remercie aussi les professeurs de tout mon parcours qui m'ont transmis les valeurs de la science.

Je remercie mes collègues de la promotion "Toxicologie 2020/2021"

J'adresse mes remerciements à l'ensemble du personnel du Centre Anti Cancer (CAC) d'Eloued, et plus particulièrement les médecins : Dr. Beloucif, Dr. Bahi, Dr. Nesrat, Dr. Naoui, Dr. Djaber, Dr. Bali, Dr. Chaabane, pour leurs aides et leurs disponibilités durant ma présence au centre.

Enfin, à toutes personnes qui m'encourager, m'aider et m'orienter durant mes années d'études dès le primaire jusqu'à maintenant, je vous adresse mes sincères remerciements.

Dédicaces

Grace à Dieu le tout puissant je termine ce travail ;

*Que je désire dédier Aux deux être les plus chers à mon cœur sur cette terre
ma chère mère pour son amour abondant et ses prières ; sa puisse Dieu la
garde en bonne santé*

*Et à mon cher père...Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le
soutient permanent venu de toi*

*À mes chères sœurs et frères qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples
de persévérance, de courage et de générosité.*

*À mon fiancé Houdheifa pour son appui moral et son aide tout le long de
ce travail, et il m'a donné toute sa force et courage...*

À toute personne contribue de loin ou de près à l'élaboration de ce travail

*À mes chères amies Fatma et Ouafa pour m'aider à terminer cette
recherche.*

*À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours
universitaire.*

Wouroud

Dédicaces

Je remercie Dieu tout puissant de m'avoir donné santé, courage et patience tout au long de mes études.

Aux vraies sens de l'amour, je dédie ce modeste travail, ce fruit de plusieurs années aux personnes les plus chères au monde mes chers parents :

A ma très chère Maman, A mon très cher Papa « Ahmad »

À mon époux : Chawki

A mon fils : Lokman

À mes frères et sœurs. À mes neveux et mes nièces.

À mes collègues du travail : Wouroud et Fatma, qui ont partagées avec moi les moments difficiles de ce travail.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

A toutes les personnes que j'ai oublié de citer, à tous les étudiants et les étudiantes de 2^{ème} année master Toxicologie.

Ouafa Oum Elfadhel

Dédicaces

Je commence ma dédicace au nom du dieu et le salut sur Mohamed le messager de dieu.

À ma merveilleuse maman qui est la femme la plus gentille du monde qui a toujours été là pour moi et m'a toujours encouragé et soutenu avec tout le sens du terme, que Dieu la garde pour nous.

À la mémoire de mon Papa chéri, j'aurais tant aimé qu'il soit présent, que dieu ait son âme dans sa sainte miséricorde.

À mon frère (Hamadi)

À Mes oncles, Mes tantes chacun avec son nom

À toute ma famille (Lakred)

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit Possible, et me supporter pendant la préparation de ce travail, je vous dis merci.

A toute la promotion de Master 2 Toxicologie « 2020-2021 ».

Fatma

Résumé

Deuxième cause de décès dans le monde, le cancer résulte d'un dysfonctionnement de certaines cellules de l'organisme. La chimiothérapie anticancéreuse constitue une des thérapeutiques pour soigner la maladie. Cependant, elle est à l'origine de nombreux effets indésirables tels que la toxicité hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie), la toxicité digestive (nausées, vomissements), la toxicité cutanéomuqueuse et des phanères (alopécie, mucite, syndrome main-pied). Les répercussions sur la vie quotidienne sont fréquentes : fatigue, anxiété, insomnie, douleur.

Il s'agit d'une étude descriptive visant l'analyse des dossiers de 100 patients pris en charge à l'hôpital du jour du centre de lutte contre le cancer d'El Oued.

Les résultats de notre étude ont montré que l'âge moyen au diagnostic était 57.2 ans. Le cancer du sein (36%) ; colorectal (25%) ; et du poumon (21%) venaient en tête chez nos patients traités par la chimiothérapie. 99% des patients de notre série d'étude présentaient des effets secondaires dont 42% de sexe féminin et 58% de sexe masculin. Sur les 100 dossiers étudiés, la fatigue (90%) ; la toxicité gastro-intestinal (83%) ; La douleur (70%) ; l'effet alopeciant (66%) et la toxicité hématologique (63%) représentent les effets secondaires les plus fréquents. Les nausées et les vomissements représente dans notre série l'effets indésirables gastro-intestinal le plus fréquent (70%). L'effets indésirables hématologique le plus fréquent est la leucopénie (50%), suivi de l'anémie (42%). La majorité de ces toxicités sont de grade 1 suivies de celles du grade 2, le grade 4 est absent.

Mots clés : Chimiothérapie · Toxicité · Cancer- effets secondaires.

ملخص

يعد السرطان السبب الرئيسي الثاني للوفاة في العالم ، حيث ينتج عن خلل وظيفي في خلايا معينة في الجسم. العلاج الكيميائي للسرطان هو أحد علاجات هذا المرض. ومع ذلك ، فهو سبب العديد من الآثار غير المرغوب فيها مثل التسمم الدموي (فقر الدم ، نقص في عدد كريات الدم البيضاء، نقص الصفائح الدموية) ، تسمم الجهاز الهضمي (الغثيان والقيء) والأغشية المخاطية الجلدية (تساقط الشعر ، التهاب الغشاء المخاطي ، ومتلازمة اليد/القدم). وما ينجم عنها من تداعيات على الحياة اليومية للمريض : إرهاق ، قلق ، أرق ، ألم.

تهدف هذه الدراسة الوصفية إلى تحليل سجلات 100 مريض عولجوا في المستشفى النهاري لمركز مكافحة السرطان

بالوادي.

أظهرت نتائج دراستنا أن متوسط العمر عند التشخيص كان 57.2 سنة. سرطان الثدي (36٪) ؛ القولون والمستقيم (25٪) ؛ سرطان الرئة (21٪) يمثلون أغلب الحالات في عينة المرضى المعالجين بالعلاج الكيميائي. تعرض 99٪ من المرضى في سلسلة دراستنا لآثار جانبية ، 42٪ منهم إناث و 58٪ ذكور. من بين 100 حالة تمت دراستها ، يعتبر كل من : الارهاق (90٪) ؛ سمية الجهاز الهضمي (83٪) ؛ الألم (70٪) ؛ تساقط الشعر (66٪) والسمية الدموية (63٪) أكثر الأعراض الجانبية شيوعاً. يعتبر الغثيان والقيء أكثر الآثار الجانبية المعوية شيوعاً في سلسلتنا (70٪). الآثار الجانبية الدموية الأكثر شيوعاً هي قلة الكريات البيضاء (50٪) ، تليها فقر الدم (42٪). غالبية هذه السميات هي من الدرجة الأولى تليها الدرجة الثانية، مع غياب وجود أعراض جانبية من الدرجة الرابعة.

الكلمات المفتاحية: العلاج الكيميائي - السمية - السرطان - الآثار الجانبية.

Liste des Figures

Figure 1 : Les différentes phases du cycle cellulaire.....	9
Figure 2 : A et B : Différentes étapes de la cancérogénèse. A : stades pré-cancéreux. Transformation des cellules qui vont se multiplier pour former un cancer in situ. B : stades cancéreux. Les cellules franchissent la membrane basale, le cancer devient invasif et les cellules cancéreuses vont métastaser.....	11
Figure 3 : Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogénèse	13
Figure 4 : carcinome de la muqueuse	13
Figure 5 : Représentation schématique de la dissémination métastatique.....	14
Figure 6 : Bases moléculaires de la cancérogénèse	14
Figure 7 : Les différents types de chirurgies utilisées au cours de l'évolution de la maladie ..	20
Figure 8 : Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique.....	28
Figure 9 : Les différents mécanismes d'action des NVCI.....	47
Figure 10 : Schéma récapitulatif des principaux effets indésirables de la chimiothérapie cytotoxique.	65
Figure 11 : Carte géographique de la région d'El-oued.....	68
Figure 12 : situation géographique du centre anti cancer d'El-oued	69
Figure 13 : centre de lutte contre le cancer Bachir Rezgui-El Oued	70
Figure 14 : Laboratoire centrale.	71
Figure 15 : Service d'oncologie médicale : unité hôpital de jour	71
Figure 16 : Cotation OMS des toxicités de la chimiothérapie.....	74
Figure 17 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon le sexe.....	76
Figure 18 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon l'âge.....	77
Figure 19 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon les Wilayas	77
Figure 20 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon la situation matrimoniale.....	78
Figure 21 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon la présence des antécédents médico-chirurgicaux	79
Figure 22 : Représentation des patients selon le type du cancer	80
Figure 23 : Représentation des patients selon le type du cancer et le sexe	81
Figure 24 : Représentation des patients selon le type de chimiothérapie	81
Figure 25 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon l'apparition des effets secondaires.....	82
Figure 26 : Effets indésirables hématologique apparus et leurs fréquences.....	84

Figure 27 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon les grades de la toxicité hématologique	85
Figure 28 : Représentation des patients selon les grades de toxicités gastro-intestinal	86
Figure 29 : Représentation des patients selon le grade (OMS) de l'effet alopeciant.	86
Figure 30 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon l'apparition des douleurs	87

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les agents alkylants cytotoxique.....	30
Tableau 2 : Les apparentés aux agents alkylants (Durand et Jeunne, 2015)	30
Tableau 3 : Les inhibiteurs des topoisomérases (Durand et Jeunne, 2015).....	31
Tableau 4 : Les agents intercalants (Durand et Jeunne, 2015)	32
Tableau 5 : Les agents scindants (Durand et Jeunne, 2015).....	33
Tableau 6 : Les antagonistes foliques – Les antifolates (Durand et Jeunne, 2015).....	34
Tableau 7 : Les analogues nucléosidiques – Les antipuriques (Durand et Jeunne, 2015)	34
Tableau 8 : Les analogues nucléosidiques – Les antiprimidiques (Durand et Jeunne, 2015)	35
Tableau 9 : Les hydroxyurées (Durand et Jeunne, 2015).....	36
Tableau 10 : Les alcaloïdes de la pervenche (Vinca-alcaloïdes) (Durand et Jeunne, 2015)	37
Tableau 11 : Grades de neutropénie selon l'OMS	41
Tableau 12 : Grades de thrombopénie selon l'OMS	45
Tableau 13 : Les grades des NVCI selon l'OMS (Carol, 2017).....	47
Tableau 14 : Évaluation du risque émétisant des produits de chimiothérapie (Carol, 2017)....	48
Tableau 15 : Les grades de la diarrhée chimio-induite selon l'OMS (Carol, 2017).....	49
Tableau 16 : Risque de survenue d'alopecie selon la chimiothérapie utilisée (Even et Pecuchet, 2011)	51
Tableau 17 : Répartition des patients traités par chimiothérapie selon le sexe	76
Tableau 18 : Répartition des patients traités par chimiothérapie selon l'âge.	77
Tableau 19 : Répartition des patients traités par chimiothérapie selon la situation matrimoniale	78
Tableau 20 : Répartition des patients traités par chimiothérapie selon la présence des antécédents médico chirurgicaux.....	78
Tableau 21 : Répartition des patients selon le type du cancer.....	79
Tableau 22 : Répartition des patients selon le type du cancer et le sexe.....	80
Tableau 23 : Répartition des patients selon le type de chimiothérapie	81
Tableau 24 : Effets indésirables apparus et leurs fréquences	83
Tableau 25 : Effets indésirables hématologique apparus et leurs fréquences	83
Tableau 26 : Les Effets indésirables hématologique rencontrés en fonction des grades	84
Tableau 28 : Les Effets indésirables gastro-intestinal rencontrés en fonction des grades	85

Liste des abréviations

- 5-FU : 5- fluorouracile.
- ADN : l'acide désoxyribonucléique.
- Alpha FP : Alpha-fœtoprotéine.
- Anti 5 HT3 : Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3.
- ARN : l'acide ribonucléique.
- BHCG : Human chorionic gonadotropin.
- BRCA1 : Breast Cancer Gene 1.
- BRCA2 : Breast Cancer Gene 2.
- CAC : centre anti-cancer
- CDK : Cycline Dependant Kinase.
- CIRC : centre international de recherche contre le cancer.
- CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée.
- CLCC : centre de lutte contre le cancer.
- CTZ : Chemorecepteur Trigger Zone.
- DCI : denomination commune international.
- DHFR : dihydrofolate reductase.
- DPD : la dihydropyrimidine déhydrogénase.
- DTMP : deoxythymidine monophosphate.
- ECG : électrocardiogramme
- ECG : électrocardiogramme.
- EGF : epidermal growth factor.
- EGF : Epidermal Growth Factor.
- EOX : Epirubicin, Oxaliplatine et Capecitabine.
- EPO : l'Erythropoïétine.
- EPO : l'Erythropoïétine.
- FEC: fluorouracil, epirubicin hydrochloride, et cyclophosphamide.
- FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
- FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.
- FNS : La formule de numération sanguine
- Hb : hémoglobine.
- HDJ : hôpital de jour

- HPV : Human Papilloma Virus.
- HTLV1 : Human T cell leukemia
- IM : intramusculaire.
- ITK : Les inhibiteurs de tyrosine kinase.
- IV : intraveineux.
- mTOR: mechanistic target of rapamycin.
- MTX : méthotrexate.
- NCI : National Cancer Institut.
- NVCI : Nausées et Vomissements Chimio-Induits.
- OMS : l'Organisation Mondial de la Santé.
- PNB : polynucléaires basophiles.
- PNN : polynucléaires neutrophiles.
- PPS : programme personnalisé de soins.
- PSA : Prostata Specific Antigen.
- RCP : réunions de concertation pluridisciplinaire.
- SMP : Le Syndrome Main-Pied.
- SNC : le système nerveux central.
- SNC : systeme nerveux centrale.
- TNM: tumor (T), nodes (N), and metastases (M).
- TPMT : thiopurine méthyl-transférase.
- TS : la thymidylate synthase.
- UVA : Ultraviolet A.
- UVB : Ultraviolet B.
- VHB : virus de l'hépatite B.
- VHC : virus de l'hépatite C.
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.
- VO : voie orale.
- VS : Vitesse de sédimentation.

Sommaire

Remercîments	
Dédicaces	
Dédicaces	
Dédicaces	
Résumé.....	I
Liste des Figures	III
Liste des tableaux	V
Liste des abréviations	VI
Sommaire.....	VIII
Introduction générale.....	1
Première partie : Etude bibliographique	
Chapitre I :	4
Généralité en cancérologie.....	4
I.1. Définition du cancer	5
I.2. Épidémiologie.....	6
I.2.1. Echelle Mondiale	6
I.2.2. Échelle nationale	7
I.3. La cellule cancéreuse.....	7
I.3.1. Fonctionnement normal de la cellule :	7
I.3.2. Dysfonctionnement de la cellule : Apparition de la cellule cancéreuse.....	9
I.3.3. Les caractéristiques de la cellule cancéreuse	9
I.3.3.1. Les propriétés fonctionnelles.....	9
I.3.3.2. Les anomalies morphologiques	10
I.4. La cancérogénèse.....	10
I.4.1. Description générale de la cancérogénèse.....	10
I.4.2. Bases moléculaires de la cancérogénèse	12
I.5. Facteurs de risque	15
I.5.1. Les facteurs externes	15
I.5.2. Les facteurs internes.....	16
I.5.3. La prédisposition génétique au cancer	16
I.6. Le diagnostic positif	17
I.6.1 Les signes révélateurs	17
I.6.2 Les arguments en faveur du diagnostic.....	17

1.6.3 Les arguments de certitude.....	18
1.6.4. Les diagnostics différentiels.....	18
1.7. Classifications et stades des cancers.....	18
1.7.1. Classifications des cancers.....	18
1.7.2. Stades des cancers.....	19
I.8. Thérapies anticancéreuses :	19
I.8.1. Chirurgie :	19
I.8.2. Radiothérapie :.....	20
I.8.3. Hormonothérapie :.....	20
I.8.4. Immunothérapie :.....	21
I.8.5. Thérapies ciblées ou biothérapies :.....	21
I.8.6. Chimiothérapie :	21
Chapitre II: Effets secondaires de la chimiothérapie	
II.1. La chimiothérapie.....	24
II.1.1. Définition :.....	24
II.1.2. Principes de la chimiothérapie :	25
II.1.3. Principales classes thérapeutiques des médicaments anticancéreux cytotoxiques:	27
II.1.3.1. Les médicaments ayant une action directe sur l'ADN ou ses enzymes associées :	28
II.1.3.2. Les médicaments ayant une action en « amont » du matériel génétique : Les antimétabolites	33
II.1.3.3. Les médicaments ayant une action en « aval » du matériel génétique : Les antimitotiques ou poisons du fuseau mitotique.....	36
II.1.4. Protocoles de la chimiothérapie.....	37
II.2 Les effets secondaires indésirables de la chimiothérapie :.....	39
II.2.1. Toxicité hématologique	40
II.2.1.1. Leucopénie :.....	40
II.2.1.2. Une anémie :.....	43
II.2.1.3. Thrombopénie :.....	44
II.2.2. Toxicité digestive	46
II.2.2.1. Nausée et vomissement :	46
II.2.2.2. Diarrhée	48
II.2.2.3. Constipation.....	49

II.2.3. Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères	50
II.2.3.1. Alopecie	50
II.2.3.2. Mucite et autres problèmes buccaux.....	51
II.2.3.3. Troubles cutanés	53
II.2.3.4. Troubles unguéaux.....	55
II.2.4. Toxicité organique spécifique	56
II.2.4.1 Toxicité cardiaque :	56
II.2.4.2. Toxicité hépatique	57
II.2.4.3. Toxicité neurologique	57
II.2.4.4. Toxicité pulmonaire.....	58
II.2.4.5. Toxicités rénales et vésicale	59
II.2.4.6. Le retentissement de la chimiothérapie sur la fertilité.....	60
II.2.5. Troubles généraux	61
II.2.5.1 Asthénie	61
II.2.5.2 Douleurs.....	62
II.2.5.3 Troubles sexuels	62
II.2.5.4 Troubles psychologiques	63

Deuxieme partie: Partie pratique

Chapitre I : Matériels et méthodes

I. Matériel et Méthodes	68
I.1. Présentation de la région d'étude :	68
I.2. Fiche technique du centre de lutte contre le cancer Bachir Rezgui-El Oued :	69
I.3. Objectifs de l'étude :.....	72
I.4. Type de l'étude :	72
I.5. Population d'étude :	72
I.6. Critères d'Inclusion :	72
I.7. Critères de non Inclusion :	72
I.8. Cadre spatio-temporel.....	72
I.9. Étude de cas "épidémiologique "	72
I.10. Recueil de renseignements :	73
I.11. Cotation OMS des toxicités de la chimiothérapie :	74

Chapitre II : Résultats et Discussion

II.1. Résultats	76
II.1.1. Profile épidémiologique de la population d'étude :	76

II.1.1.1. Information sociodémographique :.....	76
III.1.1.3. Répartition des patients selon la provenance :	77
III.1.1.4. Répartition selon la situation matrimoniale.....	78
II.1.1.2. Répartition des patients selon la présence des antécédents médico- chirurgicaux :	79
II.1.1.3. Représentation des patients selon le type du cancer :	79
II.1.1.4. Représentation des patients selon le type de chimiothérapie :	81
II.1.2. Les effets indésirables apparus chez nos patients :	82
II.1.3. Prise en charge des quelques effets indésirables apparus.....	87
II.1.3.1. Nausées et vomissements	87
II.1.3.2. Diarrhées.....	87
II.1.3.3. Asthénie et vertige	88
II.2. Discussion	88
Conclusion	96
Références bibliographiques.....	98
Annexes.....	102

Introduction générale

Deuxième cause de décès dans le monde, le cancer fait environ **10 millions** de morts par an. Près d'un décès sur six est dû au cancer à l'échelle mondiale (**Ferlay et al, 2020**). Le cancer touche toutes les populations, tous âges, tous genres et toutes catégories sociales ou professionnelles. L'incidence du cancer ne cesse d'augmenter, avec **19,3 millions** de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués en **2020** selon des données publiées par le Centre international de recherche contre le cancer (**CIRC**).

Par définition, le cancer résulte de la survenue d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme. Elles se multiplient de façon anarchique, prolifèrent localement sous forme de tumeur puis à distance, en formant des métastases (**Carol, 2017**). Actuellement, son traitement vise à l'éradication complète de ces cellules en inhibant leur prolifération et/ou en induisant leur mort et/ou en contribuant à leur ablation.

Cette stratégie fait appel à plusieurs moyens, utilisés seuls ou en combinaison tels que la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie externe ou interne et les traitements médicamenteux.

Parmi ces traitements médicamenteux, nous trouvons la chimiothérapie cytotoxique, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. Nous nous intéresserons, dans ce travail, à la **chimiothérapie cytotoxique**.

Les molécules de la chimiothérapie constituent une grande famille divisée en classes thérapeutiques. Chacune est caractérisée par son mécanisme d'action et les effets toxiques et indésirables qu'elles provoquent. En effet, si la chimiothérapie anticancéreuse permet d'arrêter le développement et la multiplication des cellules cancéreuses, elle attaque en même temps les cellules saines à l'origine de certains **effets indésirables** extrêmes sur l'organisme.

Les effets toxiques de la chimiothérapie sont variables selon les médicaments utilisés, les dosages, les personnes, d'une cure de chimiothérapie à l'autre. Ils ne sont pas toujours systématiques. Ils peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou curatifs et des conseils pratiques.

Notre travail est divisé en deux parties, une revue bibliographique rappelant la physiopathologie du cancer, les facteurs de risque, le diagnostic du cancer, les différents traitements disponibles, la chimiothérapie cytotoxique et ses effets secondaires indésirables, et une partie pratique réalisée auprès des patients recevant une chimiothérapie en hôpital de jour au niveau du centre de lutte contre le cancer d'El Oued, visant l'analyse de la fréquence et la gravité des effets secondaires liés à la chimiothérapie anticancéreuse.

Nous concluons ce travail sur les différents conseils pouvant intervenir dans la réduction des effets indésirables de la chimiothérapie.

Première partie :
Etude bibliographique

Chapitre I :
Généralité en cancérologie

I.1. Définition du cancer

D'après la définition de l'OMS : "Cancer est un terme utilisé pour désigner la prolifération maligne autonome et anarchique des cellules. Une telle prolifération entraîne la formation de tumeurs qui peuvent envahir des organes voisins ou distants, en détruisant les tissus normaux et en rivalisant pour l'utilisation de l'oxygène et des nutriments. On parle de métastases quand de petits groupes de cellules se détachent de la tumeur originelle et sont transportés par voies sanguine et lymphatique vers des sites distants, pour y former de nouvelles tumeurs similaires à la tumeur originelle." (OMS, 2007)

Sur le plan biologique, toutes les cellules de l'organisme sont soumises à un renouvellement constant et programmé : les cellules d'un même type sont organisées pour former un tissu ou un organe. Régulièrement, des cellules meurent par vieillissement ou par dysfonctionnement et sont remplacées, afin que les tissus et les organes conservent leur fonction. Cette régulation est sous contrôle. (Giulietti, 2010)

Au niveau cellulaire, ce contrôle est initié à partir des chromosomes qui contiennent l'information génétique. Sous l'influence de certains facteurs, l'information contenue peut être modifiée et le fonctionnement de la cellule perturbé. Il existe cependant des systèmes de réparation de l'information contenue sur les chromosomes mais ces systèmes de réparation peuvent être débordés et le processus de cancérisation débute. (Giulietti, 2010)

Le cancer résulte de la survenue d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme. Celles-ci se mettent à se multiplier de manière anarchique et à proliférer, d'abord localement, puis dans le tissu avoisinant, puis à distance où elles forment des métastases.

Les cancers seraient favorisés par un terrain héréditaire prédisposant, et des facteurs d'environnement très divers : produits chimiques (tabac, amiante, insecticides ...), radiations, rayonnements (UVA, UVB, rayonnements ionisants), virus, bactéries, stress, habitudes alimentaires, etc...

Le phénotype malin est sous-tendu par 4 caractéristiques biologiques fondamentales :

- a) **La clonalité** : le cancer se développe à partir d'une cellule ; et toutes les cellules cancéreuses d'une tumeur ont les mêmes altérations génétiques. Néanmoins, il existe une instabilité génétique et une évolution sous clonale de telle sorte que les tumeurs sont constituées de plusieurs sous-populations pouvant avoir des comportements distincts. C'est l'hétérogénéité tumorale.
- b) **L'autonomie** : Plusieurs mécanismes d'échappement à l'homéostasie sont connus, tels pa

r exemple l'indépendance vis à vis des facteurs de croissance, la perte de la capacité d'apoptose, ou bien l'activation de l'angiogenèse péri-tumorale par les cellules tumorales elles-mêmes.

- c) **L'anaplasie** : anomalies de la différenciation histomorphologique et fonctionnelle. Ce concept peut être élargi à toutes les manifestations qui rendent anormal l'aspect et le comportement des cellules malignes, comme les altérations histologiques mises à profit pour le diagnostic du cancer, ou la sécrétion de marqueurs tumoraux, et d'une façon générale la non-fonctionnalité des cellules tumorales.
- d) **Le potentiel métastatique** : essaimage des cellules tumorales à distance ; ce qui est possible si les trois conditions suivantes sont réunies : invasion du tissu avoisinant, intravasation et survie des cellules cancéreuses dans le courant circulatoire, extravasation et formation de colonies métastatiques dans un micro-environnement différent de celui du tissu d'origine. Ces conditions ne sont souvent réunies que par quelque cellule de la tumeur primitive. On conçoit que des métastases secondaires puissent émerger plus facilement à partir d'une première colonie métastatique, composée de cellules ayant déjà démontré leur capacité de métastaser : c'est la théorie de la cascade métastatique. (**Mbombo, 2002**).

Quelques conséquences cliniques peuvent être déduites de ces éléments de physiopathologie :

- Le pronostic du cancer dépend habituellement plus de la tumeur que du terrain : d'où l'importance de bien caractériser la tumeur (paramètres histologiques, histoimmunologiques, récepteurs hormonaux, inventaire d'extension anatomique)
- L'instabilité génétique est à l'origine de l'incertitude sur les caractéristiques évolutives et le pronostic, et de l'aggravation habituelle du cancer dans le temps. Le diagnostic précoce des cancers est un impératif (**Mbombo, 2002**).

I.2. Épidémiologie

I.2.1. Echelle Mondiale

Le cancer représente un problème de santé majeur et ce, à l'échelle mondiale.

À l'origine de près de **10 millions** de décès en 2020, le cancer est une des principales causes de mortalité dans le monde (**Ferlay et al, 2021**)

En 2020, les cancers les plus courants (en termes de nombre de cas recensés) étaient les suivants : (<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>)

- Le cancer du sein (2,26 millions de cas) ;

- Le cancer du poumon (2,21 millions de cas) ;
- Le cancer colorectal (1,93 million de cas) ;
- Le cancer de la prostate (1,41 million de cas) ;
- Le cancer de la peau (non mélanome) (1,20 million de cas) ;
- Et le cancer de l'estomac (1,09 million de cas).

En 2020, les cancers à l'origine du plus grand nombre de décès étaient :

- Le cancer du poumon (1,80 million de décès) ;
- Le cancer colorectal (935 000 décès) ;
- Le cancer du foie (830 000 décès) ;
- Le cancer de l'estomac (769 000 décès) ;
- Et le cancer du sein (685 000 décès).

1.2.2. Échelle nationale

- Prévalence du cancer en Algérie :

La 1ère étude épidémiologique relative au cancer vient de révéler ses résultats. Cette étude, basée sur les données des registres du cancer depuis 2014 et ayant ciblé une population de plus de 20 millions d'habitants, soit 52% de couverture, a révélé que le pays enregistrait 41 870 nouveaux cas de cancer par an, dont 25 122 chez la femme et 16 748 chez l'homme. Une prédominance du cancer du sein est constatée chez la femme, tandis que le cancer broncho-pulmonaire prévaut chez les hommes. L'étude a également révélé que les projections à 2025 donnaient une augmentation du nombre des cas pouvant atteindre 70 556 nouveaux cas/an. Cette étude, socle du plan anti cancer à horizon 2019, a servi d'argument au ministre algérien de la santé pour demander l'accélération de l'informatisation de tous les services anti cancer à juin 2017, afin de planifier les stratégies adéquates de lutte sur des bases scientifiques. (Djedi et al, 2018)

I.3. La cellule cancéreuse

1.3.1. Fonctionnement normal de la cellule :

Le cycle cellulaire et l'apoptose Un être humain est constitué d'environ 100 000 milliards de cellules. Elles se développent, remplissent leur fonction puis meurent de façon programmée.

Un cancer survient à partir d'une cellule normale altérée par un certain nombre d'anomalies que l'on appelle des mutations. Ces erreurs ne sont pas réparées par les processus habituels de l'organisme. La cellule devient anormale et, si elle n'est pas détruite, se multiplie et forme une tumeur.

La cellule est l'**unité de base** de tout organisme vivant. La cellule est une véritable machine qui dispose de ses propres fonctions de fabrication, de stockage, de transport, ou de communication. Ces systèmes lui permettent de se développer, de se différencier mais aussi de se diviser et de mourir, le tout de façon programmée et contrôlée.

La cellule est composée d'une membrane plasmique (ou plasmalemme) qui renferme le cytoplasme, dans lequel on retrouve le noyau. Le patrimoine génétique, plus imagé la carte d'identité de la cellule, est dans le noyau, stocké sous la forme de 23 paires de chromosomes. Chaque chromosome est constitué de nombreuses protéines et d'une molécule d'ADN. L'ADN est constitué de deux brins enroulés l'un autour de l'autre pour former une double hélice. Les gènes sont inscrits sur l'ADN. Plus précisément, un gène est un élément particulier de l'ADN. Il contient une information précise qui permet le bon fonctionnement de chaque cellule et donc de l'organisme tout entier (**Institut national du cancer,2008**)

La vie des cellules est délimitée par deux mécanismes : **le cycle cellulaire**, qui conduit à la fabrication des cellules et **la mort cellulaire** programmée, que l'on appelle le phénomène d'apoptose, qui conduit à la destruction des vieilles cellules ou abîmées

Le cycle cellulaire est composé d'une succession de phases de croissance, par lesquelles une cellule, nommée cellule mère, donne naissance à deux cellules, nommées cellules filles, identiques entre elles et à la cellule mère. Les cellules filles reproduiront ce cycle et ainsi de suite. Au cours du cycle intervient plusieurs points de contrôle et de régulation. (**Institut national du cancer,2008**)

❖ **Ce processus comporte 5 phases :**

- Une phase de repos, appelée phase G0,
- Une première phase de croissance, appelée phase G1 (Growth 1),
- Une phase de synthèse ou répllication de l'ADN, appelé phase S (Synthesis),
- Une deuxième phase de croissance, appelée phase G2 (Growth 2) et,
- Une phase de division cellulaire, appelée phase M (Mitosis).

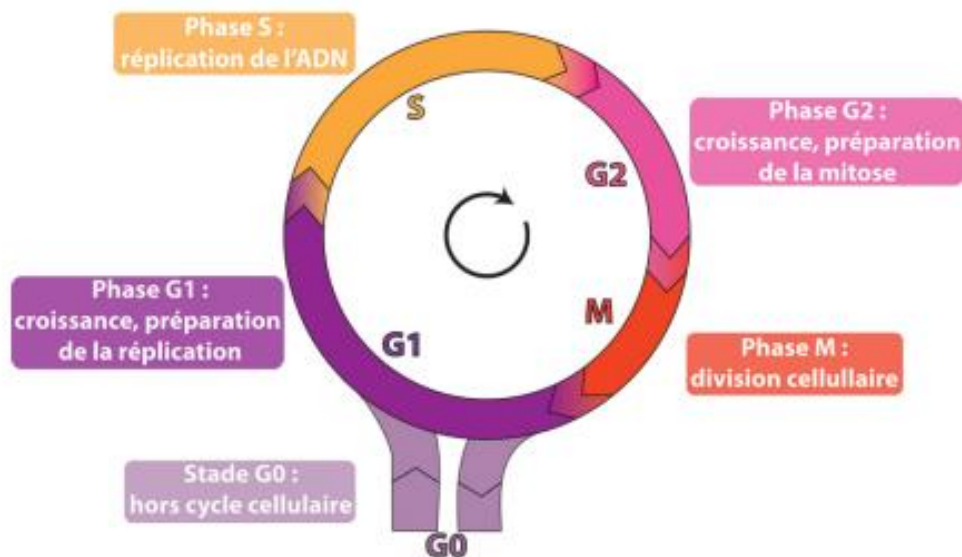


Figure 1 : Les différentes phases du cycle cellulaire (Lebart, 2004)

1.3.2. Dysfonctionnement de la cellule : Apparition de la cellule cancéreuse

Des points de contrôle sont programmés lors des différentes phases du cycle cellulaire. Ainsi, les complexes Cyclines-CDK régulent la progression du cycle. L'objectif est de vérifier que la division cellulaire se déroule de façon normale. En cas d'éventuelles anomalies identifiées dans le cycle, la cellule peut soit corriger ses erreurs soit s'autodétruire par phénomène d'apoptose. (Institut national du cancer, 2008)

Si les erreurs ne sont pas réparées, elles s'accumulent. Au fur et à mesure des divisions, elles sont à l'origine du cancer. On considère qu'il faut environ une dizaine de mutations pour que le phénomène de cancérisation apparaisse.

1.3.3. Les caractéristiques de la cellule cancéreuse

1.3.3.1. Les propriétés fonctionnelles

La transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, qui peut durer des mois voire des années. Lors de ce changement, la cellule acquiert de nouvelles propriétés. En 2000, une publication de Hanahan et Weinberg, dans *Cell*, célèbre revue scientifique américaine, décrit les 6 propriétés fondamentales des tumeurs : (Poirot, 2017)

- Un maintien d'un niveau élevé de prolifération et une indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (positifs ou négatifs) qui régulent la croissance et la division,
- Une insensibilité aux signaux antiprolifératifs (en particulier ceux générés par les gènes suppresseurs de tumeurs RB1 ou P53).
- Une acquisition d'un pouvoir invasif et de production de métastases.
- Une capacité à se diviser indéfiniment sans entrer en sénescence.

- Une induction de l'angiogenèse.
- Une résistance et échappement à la mort cellulaire programmée (apoptose).

1.3.3.2. Les anomalies morphologiques

La cellule cancéreuse possède des différences par rapport à la cellule saine, tant dans le compartiment nucléaire que cytoplasmique. Elle est caractérisée par un grand polymorphisme dû à une croissance accélérée, une importante synthèse protéique et une perte de la différenciation cellulaire

Concernant la taille des cellules, elles sont plus grandes que les cellules saines environnantes, et sont de taille inégale entre elles. Elles ont un rapport nucléo-cytoplasmique augmenté. Les noyaux d'une cellule cancéreuse à une autre sont de taille inégale, ont des formes irrégulières et peuvent être multiples. La chromatine est irrégulièrement répartie et épaisse. La membrane nucléaire est irrégulière et épaissie. Le cytoplasme est souvent de basophilie accentuée, due à la synthèse de protéine augmentée et riche en ribosomes. Son volume est diminué. Par comparaison avec un tissu sain, les mitoses sont souvent plus nombreuses et de morphologie anormale (multipolaires, ...). **(Poirot, 2017)**.

Les anomalies chromosomiques sont fréquentes, multiples, quantitatives et/ou qualitatives et souvent instables au cours de l'évolution de la tumeur. Le caryotype est anormal. Les anomalies quantitatives (portant sur le nombre de chromosomes) sont l'aneuploïdie (N différent de 46 ou d'un de ses multiples) ou la polyploïdie (N multiple de 46) Les anomalies qualitatives (portant sur la structure des chromosomes) sont des délétions, duplications, insertions ou translocations. **(Poirot, 2017)**

1.4. La cancérogénèse

1.4.1. Description générale de la cancérogénèse

La cancérogénèse ou l'oncogenèse regroupe l'ensemble des mécanismes qui mènent à la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse **(cf figure 2 A et B)**.

La lésion cancéreuse provient d'une cellule unique, issue de n'importe quels tissus ou organes. Cette cellule est normale au départ, c'est-à-dire que le matériel génétique qui la compose est intact, identique à celui de la cellule mère dont elle provient et composé de 23 paires de chromosomes constitués d'ADN **(Hontaas, 2014)**.

La première étape d'initiation de la cancérogénèse correspond à la transformation d'une cellule par un agent carcinogène qui va causer des mutations sur l'ADN cellulaire. Cette cellule transformée voit son matériel génétique modifié, mais toutes ses fonctions d'origines ne sont pas altérées car à ce stade, seule sa capacité à proliférer sous l'effet d'un signal de prolifération

est perdue. Les mutations permettent à la cellule transformée de proliférer intensément pour engendrer de nombreuses cellules transformées qui vont s'accumuler pour former une hyperplasie appelée tumeur. Petit à petit, de nouvelles mutations vont survenir et permettre aux cellules qui présentent un avantage prolifératif de prendre le dessus sur celles qui prolifèrent moins intensément. Ce phénomène de sélection naturelle permet à la tumeur d'évoluer et d'entrer dans l'étape de progression de la cancérogénèse. Les cellules transformées vont ensuite changer complètement de morphologie, elles vont perdre leur caractère différencié qui faisait d'elles des cellules douées de fonctions bien particulières et former une dysplasie. Le développement de la dysplasie aboutit à la formation d'une tumeur qui, à ce moment-là reste confinée dans l'organe dans lequel elle s'est développée et constitue un cancer in situ. Ces deux premières étapes correspondent aux stades précancéreux de la cancérogénèse où la membrane basale n'est pas franchie (**cf figure 2A**).

Cette membrane sépare l'épithélium, qui assure les fonctions d'un organe donné, et le mésenchyme qui lui constitue un tissu de soutien et de nutrition car il est traversé par des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Les étapes suivantes correspondent aux stades cancéreux de la cancérogénèse, dans lesquels premièrement les cellules franchissent la membrane basale pour rejoindre le mésenchyme et former un cancer invasif, et ensuite parviennent à rejoindre les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour devenir un cancer métastatique. Les cellules auront désormais la possibilité d'envahir de nouveaux organes et de s'y implanter pour former des métastases.

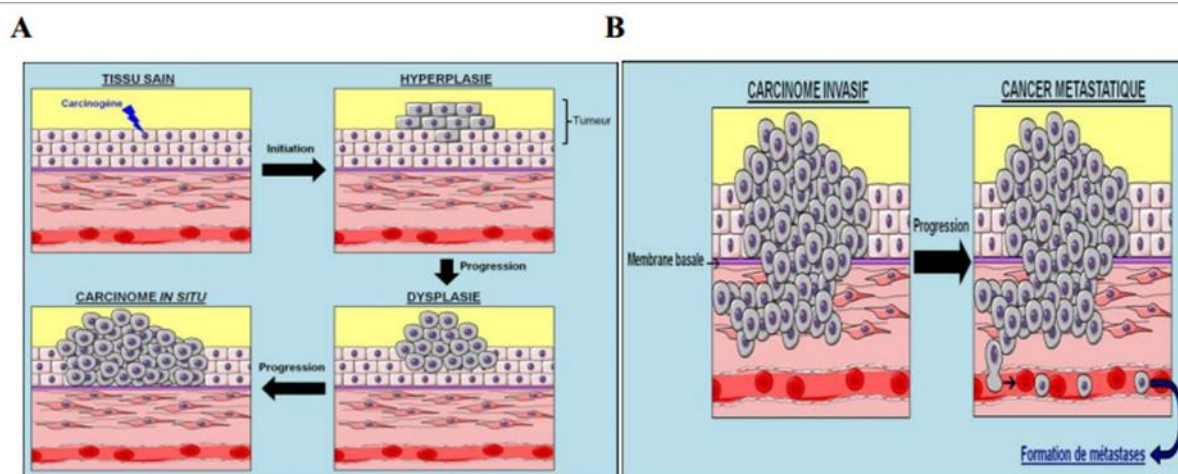


Figure 2 : A et B : Différentes étapes de la cancérogénèse. A : stades pré-cancéreux. Transformation des cellules qui vont se multiplier pour former un cancer in situ. B : stades cancéreux. Les cellules franchissent la membrane basale, le cancer devient invasif et les cellules cancéreuses vont métastaser. (Ségala, 2012)

1.4.2. Bases moléculaires de la cancérogénèse

L'ensemble du processus de cancérogénèse correspond à l'accumulation d'altérations géniques conduisant à la dérégulation de la prolifération cellulaire, et à l'acquisition pour la cellule cancéreuse, de la propriété d'échapper aux signaux régulant la prolifération, et de coloniser les tissus réservés à d'autres cellules. Au niveau de la cellule, 3 étapes sont classiquement définies : l'initiation, la promotion et la progression. **(Hontaas, 2014)**

1.4.2.1. Initiation

La phase d'initiation commence par l'action d'un agent carcinogène qui va entraîner des mutations au niveau de l'ADN d'une cellule et la transformer. Différents agents, appelés carcinogènes, peuvent être à l'origine d'anomalies au niveau de l'ADN. Ses substances peuvent être des toxiques tels le benzopyrène contenu dans la fumée de cigarette, des rayonnements ionisants ou des ultra-violets ou encore des espèces oxygénées réactives issues du métabolisme cellulaire. Cette transformation est l'étape clé de l'initiation de la cancérogénèse. Ces mutations vont se traduire par l'acquisition au niveau de la cellule de nouvelles caractéristiques lui donnant son caractère de malignité. Il est à noter que ces mutations participent à la transformation tumorale et ont échappé au système de réparation de l'ADN qui permet, normalement, de protéger le matériel génétique. **(Hontaas, 2014)**

1.4.2.2. Prolifération ou promotion

La phase de promotion se caractérise par la multiplication de la cellule ayant subi la mutation initiatrice pour donner de nouvelles cellules filles identiques. Il se forme alors une nouvelle population monoclonale. Des mutations aléatoires surviennent aussi au cours de l'évolution des cellules mais lorsque plusieurs populations cellulaires cohabitent, c'est celle qui présente un avantage sélectif en termes de prolifération et de survie des cellules qui persiste. A côté de ces mutations, des modifications épigénétiques peuvent survenir. L'épigénétique est un processus qui n'intervient pas directement sur le matériel génétique, mais qui aura pour effet de modifier l'expression de certains gènes par modification de la méthylation de l'ADN ou modifications de protéines liées à l'ADN, les histones. L'ensemble de ces modifications conduit progressivement à la perte de l'identité de la cellule, et à une instabilité génétique qui favorisera l'apparition de nouvelles mutations dans les cellules. **(Ségala, 2012)**

1.4.2.3. Progression

La phase de progression est caractérisée par l'apparition des lésions malignes pouvant se disséminer dans l'organisme. L'accumulation des anomalies génétiques confère aux cellules des propriétés d'agressivité ce qui leur permet de continuer à proliférer, et d'envahir les tissus

environnants. Au sein des tumeurs les cellules sont différentes et cette hétérogénéité génétique est favorable au développement tumoral. Les altérations de l'ADN peuvent se traduire par des anomalies quantitatives ou qualitatives au niveau des chromosomes. Dans le premier cas, il s'agit le plus souvent de polyploïdie, c'est-à-dire que les noyaux des cellules vont contenir un multiple de 46 chromosomes. Les anomalies qualitatives vont altérer le chromosome en lui-même. Ainsi, une partie peut être déléetée et se traduire par la répression de l'expression de gènes, ou amplifiée et entraîner une surexpression de gènes dans la cellule. Une translocation d'une partie d'un chromosome pour former un nouveau chromosome peut aussi être observée. (Hontaas, 2014)

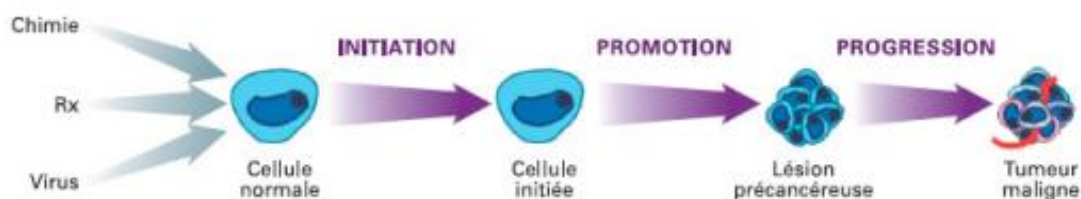


Figure 3 : Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogénèse (Poirot, 2017)

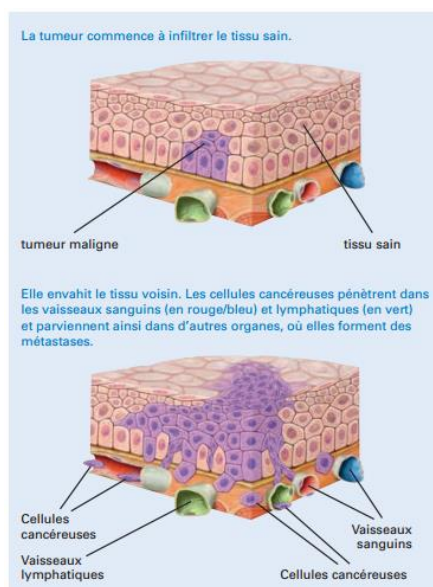


Figure 4 : carcinome de la muqueuse (Ligue suisse contre le cancer, 2018)

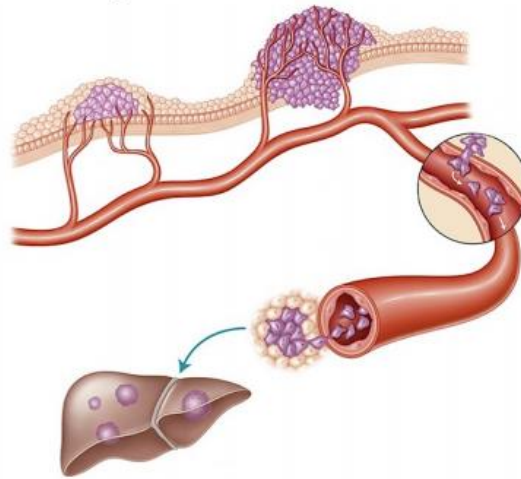


Figure 5 : Représentation schématique de la dissémination métastatique (Poirot, 2017)

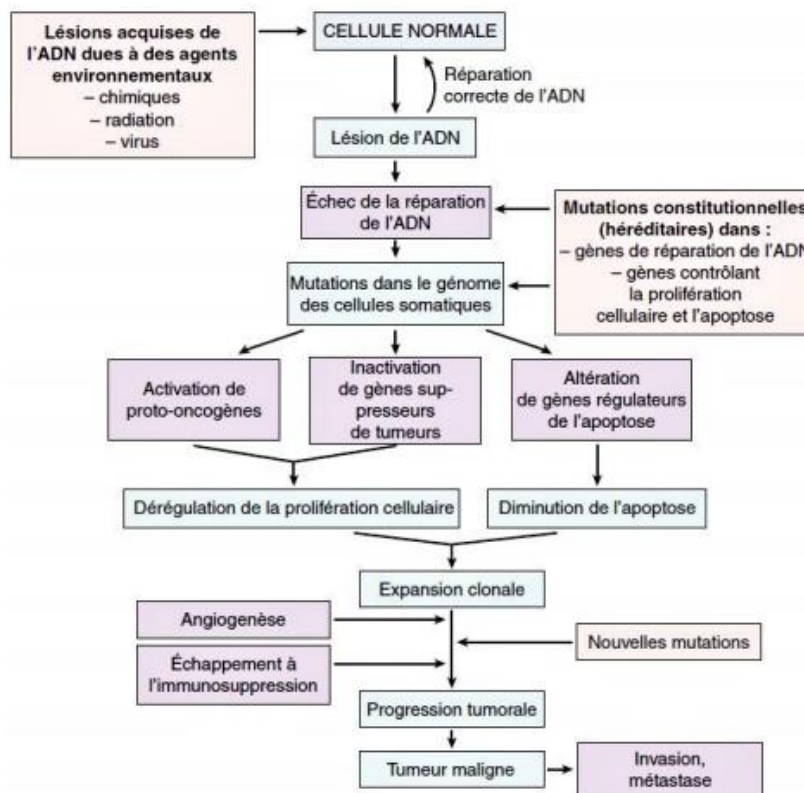


Figure 6 : Bases moléculaires de la cancérogénèse (CoPath, 2011/2012)

Dans la cellule cancéreuse, il y a rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires :

- activation de voies stimulatrices ;
- suppression de voies inhibitrices.

La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse. L'activation de nouveaux oncogènes se poursuit tout au long de la progression tumorale : processus multi-étapes. (CoPath, 2011/2012)

1.5. Facteurs de risque

Un cancer n'est jamais dû à une cause unique. C'est une maladie multifactorielle. Il faut un ensemble de facteurs, susceptibles d'interagir entre eux, pour que la maladie se développe. Deux notions se rapportent au risque de survenue de la maladie : la première est l'association de plusieurs facteurs cancérogènes et la seconde est l'importance de l'exposition au risque dans la quantité (relation effet/dose) et le temps (précocité et durée de l'exposition). Un certain nombre de ces facteurs, externes et internes, ont été identifiés.

1.5.1. Les facteurs externes

Les mutations entraînant la survenue d'un cancer sont souvent provoquées ou favorisées par des agressions extérieures, provenant de notre mode de vie, de notre environnement, ou des agents infectieux présents.

❖ Mode de vie

- **Le tabac** arrive en premier de toutes les causes de cancer. Il est responsable de 78000 décès, dont 47000 par cancer, chaque année en France. Il représente le facteur de risque évitable de cancer le plus important. L'alcool constitue la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac en France, selon l'OMS. Le pouvoir cancérogène de l'alcool est clairement établi. Il est responsable de 10% des décès par cancer, soit 15000 décès chaque année (Institut national du cancer, 2019)
- **Des aliments** sont reconnus aujourd'hui pour leur rôle protecteur contre le développement de certains cancers ou au contraire, comme étant un facteur de risque s'ils sont consommés en excès. Une alimentation diversifiée et équilibrée peut réduire ce risque.
- **Le surpoids et l'obésité** sont connus comme étant des facteurs de risque. À l'inverse, la pratique d'une activité physique régulière permet de diminuer le risque de développer plusieurs cancers (cancer du côlon, cancer du sein, cancer du poumon).

❖ Environnement

Des agressions répétées de l'ADN des cellules par certains produits (radon, pollution atmosphérique, particules fines, d'origine professionnelle tels que l'amiante ou certains solvants) ou par des rayonnements (d'origine nucléaire ou solaire favorisent l'apparition de

cellules cancéreuses. L'exposition aux rayons UV (ultraviolets) est une des causes du cancer de la peau (mélanome).

❖ Agents infectieux

Quatre agents infectieux font l'objet de mesures particulières en France pouvant provoquer des cancers (**Institut national du cancer, 2019**).

Selon le Centre International de recherche sur le cancer (CIRC), les microorganismes les plus fréquemment impliqués dans le développement de cancer en France sont :

- Les **papillomavirus humains** (HPV), à l'origine du cancer du col de l'utérus.
- La bactérie **Helicobacter Pylori**, à l'origine du cancer de l'estomac,
- Enfin, les virus de **l'hépatite B** (VHB) et celui de **l'hépatite C** (VHC), associés dans un tiers des cas à la survenue d'un cancer du foie.

➤ Autres virus et parasites associés à la survenue de cancer chez l'homme :

- Virus d'Epstein-Barr et lymphome de Burkitt ;
- Virus d'Epstein-Barr et carcinome indifférencié du naso-pharynx ;
- Virus HTLV1 et leucémie à cellules T ;
- Virus herpès humain de type 8 (HSV8) et sarcome de Kaposi ;
- Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et lymphome non hodgkinien ;
- Bilharziose et carcinome épidermoïde de la vessie. (**CNEC, 2019**)

1.5.2. Les facteurs internes

- **Les facteurs internes sont principalement l'âge et l'hérédité.**

Age : le vieillissement joue un rôle fondamental. Malgré l'apparition de cancers à tout âge, ils sont beaucoup plus fréquents à partir de 60 ans. Cela s'explique par une accumulation des agressions externes subies par les cellules et, probablement, à la moindre efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN chez les personnes âgées.

Hérédité : certaines personnes ont plus de risques de développer un cancer que d'autres. En effet, à leur naissance, elles portent des mutations, héritées de leurs parents, dans un ou plusieurs de leurs gènes. Ces mutations sont présentes dans toutes leurs cellules. De ce fait, un nombre moins important de mutations acquises lors du développement ou de la vie adulte est nécessaire pour entraîner un processus de cancérisation.

1.5.3. La prédisposition génétique au cancer

La survenue d'une mutation n'a pas lieu sur l'ADN d'une cellule somatique mais sur l'ADN d'une cellule de la lignée germinale, c'est-à-dire une cellule impliquée dans la reproduction et la fécondation (ovules et spermatozoïdes). Ainsi, la mutation peut être transmise

à la descendance. Elle est alors présente dans toutes les cellules de l'organisme du descendant. Quand ce type de mutation est impliqué dans un cancer, on parle de forme héréditaire ou de **prédisposition génétique** à un cancer.

Seuls 5 à 10% des cancers sont liés à la transmission d'une mutation héréditaire connue (**Institut national du cancer, 2019**)

Les mutations héréditaires prédisposant au cancer les plus connues sont les gènes BRCA1 et BRCA2. Ils conduisent à un risque majeur de survenue de cancers du sein et de l'ovaire. Les personnes porteuses de cette mutation ont un risque sur deux de la transmettre à chaque enfant.

I.6. Le diagnostic positif

1.6.1 Les signes révélateurs

Ils sont très variables selon la localisation et on insiste sur l'absence fréquente de corrélation anatomo-clinique. Trois éléments sont particulièrement suspects :

- **L'hémorragie** (y compris sous anticoagulants),
- **Les troubles fonctionnels** récents persistant au-delà de 2 à 3 semaines (telle la dysphonie dans le cancer du larynx) et en tout cas une évolution vers l'aggravation, éventuellement entrecoupée de paliers mais sans véritable amélioration,
- **L'apparition d'une tuméfaction**. Assez souvent (10 - 15 % des cas) c'est l'examen systématique du médecin qui découvre la tumeur alors que le malade vient pour un autre motif. Enfin, certains cancers sont découverts par dépistage systématique de masse ou par un dépistage orienté sur une population à risque. (**Baillet, 2015**).

1.6.2 Les arguments en faveur du diagnostic

Il est utile de faire un diagnostic « précoce » car les résultats sont bien meilleurs dans le groupe des petites tumeurs (T1-T2) que dans le groupe des tumeurs plus évoluées, diagnostiquées plus tardivement (T3-T4).

Les arguments locaux sont cliniquement l'infiltration associée dans les cas typiques à une ulcération et à un bourgeonnement hémorragique. Une ulcération, avec ou sans bourgeonnement, est surtout suspecte si elle s'accompagne d'une infiltration.

Une ulcération traumatique ou infectieuse se répare rapidement seule ou avec un traitement antibiotique. Une ulcération qui persiste au-delà de 10 jours est suspecte. Des signes spécifiques existent pour certaines localisations.

Les arguments liés au contexte tiennent compte de l'âge, d'une éventuelle intoxication alcoolique tabagique, d'un contexte familial d'orientation (par exemple plusieurs cancers du sein dans la famille alors qu'on a une petite tuméfaction mammaire avec image peu éloquente),

d'une origine géographique particulière, d'une pathologie prédisposante (par exemple antécédents de polypes coliques pour les cancers du côlon et du rectum). (**Baillet, 2015**).

Les arguments biologiques ne sont habituellement d'aucun secours lorsque le diagnostic n'est pas d'emblée évident. Une VS élevée au-delà de 40 à la 1ère heure est rarement observée dans ces situations et elle peut être élevée pour d'autres raisons. Les marqueurs ne sont élevés que lorsque les tumeurs sont importantes ou lorsqu'elles ont diffusé c'est à dire lorsque la masse tumorale est importante sauf pour le PSA dans le cancer de la prostate, l'Alpha FP et la Bêta HCG dans le cancer du testicule, la calcitonine dans le cancer médullaire de la thyroïde. (**Baillet, 2015**).

1.6.3 Les arguments de certitude

Ils sont **histologiques** ou **cytologiques** à la suite de biopsies au bistouri, de biopsies à l'aiguille, ou de ponctions à l'aiguille fine. Ils reposent sur l'aspect malin des cellules et l'envahissement des tissus normaux. Ils permettent **la certitude médicale** et précisent la variété, notion utile pour le pronostic et le traitement.

1.6.4. Les diagnostics différentiels

Pour chaque localisation tumorale existent des diagnostics différentiels, c'est-à-dire des pathologies qui peuvent plus ou moins prêter à confusion avec un cancer. Le plus souvent, ce sont des dysplasies ou des tumeurs bénignes. En pratique il faut les connaître pour ne pas se laisser égarer et diminuer ainsi la fréquence des diagnostics tardifs (**Baillet, 2015**).

1.7. Classifications et stades des cancers

1.7.1. Classifications des cancers

De façon générale, on classe les cancers en fonction de l'histologie, c'est-à-dire en fonction de la nature de l'organe dans lequel les cellules cancéreuses se développent. On différencie :

Les carcinomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans un épithélium. C'est un tissu (externe ou interne) qui recouvre les organes. Dans cette catégorie, on distingue les adénocarcinomes, ils se développent à partir de l'épithélium d'une glande (cancer du sein ou cancer de la prostate par exemple).

Les sarcomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu dit «de support » comme les muscles, la graisse ou les os (ostéosarcome par exemple pour le cancer des os).

Et les cancers hématopoïétiques ; le cancer affecte le sang ou les organes lymphoïdes (leucémie ou lymphome par exemple). Une autre classification oppose les tumeurs solides aux

tumeurs des cellules sanguines. En effet, les tumeurs solides sont caractérisées par une masse individualisée contrairement aux tumeurs des cellules sanguines qui diffusent dans l'organisme et sont principalement présentes dans la moelle osseuse ou le sang. (Carol, 2017)

1.7.2. Stades des cancers

Pour lutter contre la maladie, prévoir son évolution, mais aussi définir la thérapeutique, il est très important de savoir identifier le cancer. Pour cela, on définit le stade du cancer.

Le stade caractérise le degré d'extension d'un cancer. Il est basé sur la taille de la tumeur primitive, le nombre de métastases ganglionnaires régionales et la présence ou l'absence de métastases à distance. **La classification TNM** varie pour chaque type de cancer. Les principes généraux sont les suivants :

T = Taille de la tumeur primitive : T1 à T4 selon la taille ; T0 = cancer in situ ;

N = Envahissement ganglionnaire : N0 = absence d'envahissement ; N1 à NS = nombre croissant de ganglions envahis ;

M = Métastases à distance : M0 = absence de métastase ; M1 = présence de métastases

Cette classification est générale à tous les cancers. Cependant, chaque cancer possède en plus, quelques caractéristiques qui lui sont propres. D'autres classifications existent mais sont spécifiques à un type de cancer. (Carol, 2017)

I.8. Thérapies anticancéreuses :

Il existe trois catégories de traitements dans la prise en charge des cancers :

- La chirurgie,
- La radiothérapie,
- Et les traitements médicaux regroupant les traitements par chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

I.8.1. Chirurgie :

C'est l'un des traitements les plus anciens et les plus efficaces en cancérologie. Elle repose sur l'ablation complète de la tumeur, aussi bien macroscopiquement (tumeur visible) que microscopique (bords de la tumeur qui peuvent être envahis par des cellules cancéreuses). De ce fait, la chirurgie du cancer est parfois assez importante afin d'être sûr d'avoir éliminé toutes les cellules cancéreuses. Cela correspond aux marges de résections saines (Boutrief et Chekroun, 2017)

Plusieurs types de chirurgie se distinguent en cancérologie et chacune peut intervenir à un moment donné au cours de l'évolution de la maladie.

Chirurgie diagnostique	• Biopsie, informations sur la tumeur
Chirurgie à visée curative	• Exérèse tumorale +/- exérèse ganglionnaire
Chirurgie de réduction tumorale	• Non curative, réduire le volume tumoral et augmenter la sensibilité
Chirurgie des métastases	• Exérèse des métastases, tumeur primaire contrôlée
Chirurgie prophylactique	• Préventive, cancers héréditaires, lésions pré-cancéreuses
Chirurgie reconstructrice	• Rétablissement fonctionnel, part esthétique
Chirurgie palliative	• Soulager, améliorer la qualité de vie

Figure 7 : Les différents types de chirurgies utilisées au cours de l'évolution de la maladie. (Boutrief et Chekroun, 2017)

I.8.2. Radiothérapie :

Par un rayonnement « agent physique », qui sert à détruire les cellules cancéreuses. Le rayonnement utilisé et appelé rayonnement ionisant car il forme des ions (particules chargées électriquement) et dépense de l'énergie dans les cellules des tissus auxquels elle traverse. Cette énergie déposée peut tuer les cellules cancéreuses ou causer des changements génétiques entraînant leur mort. Les rayonnements à haute énergie endommagent le matériel génétique (acide désoxyribonucléique ou ADN) des cellules et bloquent ainsi leur capacité à se diviser et à proliférer.

Bien que le rayonnement nuise à la fois aux cellules normales et aux cellules cancéreuses, l'objectif de la radiothérapie est de maximiser la dose de radiation aux cellules cancéreuses anormales tout en minimisant l'exposition aux cellules normales adjacentes. Ces dernières peuvent généralement se réparer à un rythme plus rapide et conserver leur état de fonctionnement normal que les cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses, en général, ne sont pas aussi efficaces que les cellules normales pour réparer les dégâts causés par le traitement par radiothérapie, ce qui entraîne une destruction différente des cellules cancéreuses (Boutrief et Chekroun, 2017).

I.8.3. Hormonothérapie :

La thérapie hormonale en cancérologie est l'une des principales modalités d'oncologie médicale (pharmacothérapie pour le cancer). Elle implique la manipulation du système endocrinien par l'administration exogène d'hormones spécifiques, en particulier d'hormones stéroïdiennes, ou de médicaments qui inhibent la production ou l'activité de ces hormones (antagonistes hormonaux). Étant donné que les hormones stéroïdiennes sont des moteurs

puissants de l'expression des gènes dans certaines cellules cancéreuses, la modification des niveaux ou de l'activité de certaines hormones peut entraîner la persistance de certains cancers, voire subir une mort cellulaire. L'élimination chirurgicale des organes endocriniens, tels que l'orchectomie et l'oophorectomie, peut également être utilisée comme forme de traitement hormonal (DeVita et al, 2005)

I.8.4. Immunothérapie :

Les cellules cancéreuses mettent en œuvre différents mécanismes pour échapper aux effecteurs de la défense. L'immunothérapie a donc pour but de stimuler les défenses immunitaires pour qu'elles puissent à nouveau agir contre les cellules tumorales et les détruire. Ce traitement présente l'avantage d'épargner les cellules saines.

L'immunothérapie est soit passive où sont administrés des effecteurs tels que des anticorps monoclonaux spécifiques ou des lymphocytes soit active qui repose sur le principe de la vaccination en administrant un antigène pour induire une réponse immunitaire. (El Hage et Chouaib, 2008)

I.8.5. Thérapies ciblées ou biothérapies :

Les thérapies ciblées agissent comme leur nom l'indique, contre une molécule bien identifiée et connue pour être impliquée dans le développement et la prolifération du cancer. Cette molécule cible n'est pas forcément le point de départ de la cancérogénèse mais elle peut être impliquée plus en aval dans la prolifération tumorale. L'identification de ses structures précises permet aujourd'hui de prendre en charge des cancers pour lesquels les pronostics étaient mauvais avant de réussir à modéliser et à utiliser des thérapies ciblées pour contrer les mécanismes de prolifération (Boutrief et Chekroun, 2017).

I.8.6. Chimiothérapie :

La chirurgie et l'irradiation sont plus efficaces lorsque les cancers sont limités à une région de l'organisme. La chimiothérapie et l'hormonothérapie permettent de s'attaquer aux cellules disséminées dans l'organisme. Ainsi, ces méthodes sont-elles indispensables dans le cas de tumeurs d'emblée disséminées dans l'organisme, mais aussi afin de réduire le risque de rechute après un traitement loco-régional.

Toutes les tumeurs ne sont pas également sensibles aux chimiothérapies. Ainsi, suivant les cas, la chimiothérapie aura une place plus ou moins importante dans son association avec les autres types de traitement (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie...).

❖ Les principaux produits utilisés :

On les appelle aussi "antimitotiques, cytostatiques, cytotoxiques...".

Actuellement, plus de **cinquante médicaments** différents sont utilisés et chaque année, de nouvelles molécules apparaissent. Ces médicaments agissent en altérant **le mécanisme intime** de la cellule cancéreuse et en particulier celui de sa reproduction. En effet, les cellules cancéreuses se reproduisent continuellement sans contrôle et peuvent être détruites par des médications sélectives, agissant à différentes étapes du **cycle de reproduction** des cellules. Cependant, dans une cure de chimiothérapie, certaines cellules normales, également en cours de reproduction, pourront être atteintes. Toutes les **précautions** doivent être prises pour épargner le maximum de cellules normales, tout en atteignant le plus grand nombre possible de cellules cancéreuses. La difficulté est d'atteindre des **doses efficaces** sans avoir trop d'effets secondaires. La mise au point de nouveaux médicaments stimulant la production de **globules blancs (facteurs de croissance hématopoïétiques)** permet d'éviter la chute des globules blancs habituellement produite par la chimiothérapie. (Deffar, 2016)

Il devient alors possible d'utiliser, dans des indications très précises, de très hautes doses de produits : c'est la "chimiothérapie haute dose".

Ces traitements sont le fait des services spécialisés, car ils nécessitent parfois l'association à **une greffe de moelle** ou **une greffe de cellules sanguines "jeunes"**, permettant aux globules blancs de se renouveler.

De nouveaux médicaments apparaissent régulièrement, permettant de mieux traiter de nombreux cancers et la liste est loin d'être close. L'accroissement des connaissances sur le fonctionnement des cellules normales et cancéreuses permet de mettre au point **nouvelles molécules actives**. Par ailleurs, de nouvelles **modalités d'administration** sont également apparues : **perfusions continues** sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Le plus souvent, la chimiothérapie associe des produits à actions différentes sur le cycle cellulaire, de façon à permettre une meilleure efficacité anti-tumorale, sans atteindre les cellules normales.

Dans les 20 dernières années, des progrès très importants dans le traitement des cancers ont été obtenus grâce à la chimiothérapie, plus particulièrement dans la maladie de Hodgkin, les leucémies aiguës, les tumeurs de l'enfant, les tumeurs des os, les cancers du testicule, mais aussi comme traitement complémentaire dans les cancers du sein, du côlon, de l'ovaire... (Deffar, 2016)

Chapitre II

Effets secondaires de la

chimiothérapie

La maladie cancéreuse se caractérise par la prolifération incontrôlée et par l'échappement à la mort programmée des cellules malignes. Actuellement, son traitement vise à l'éradication complète de ces cellules en inhibant leur prolifération et/ou en induisant leur mort et/ou en contribuant à leur ablation.

Cette stratégie fait appel à plusieurs moyens, utilisés seuls ou en combinaison tels que la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie externe ou interne et les traitements médicamenteux. Parmi ces traitements médicamenteux, nous trouvons la chimiothérapie cytotoxique, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées.

Nous nous intéresserons, dans ce travail, à **la chimiothérapie cytotoxique**.

II.1. La chimiothérapie

II.1.1. Définition :

C'est une thérapeutique relativement récente utilisée depuis les années 1940 et qui s'est beaucoup développée à partir des années 1970 grâce à la découverte de nouveaux médicaments. Elle utilise des substances médicamenteuses qui empêchent la croissance et le développement des cellules cancéreuses et/ou les détruire. Il s'agit d'un traitement systémique agissant tant sur les cellules cancéreuses que sur certaines cellules saines (particulièrement les cellules à division rapide). (**Maranninchi et al, 2015**)

Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse, par voie orale, par voie cutanée ou sous cutanée. La chimiothérapie est coordonnée en cycles ou cures répétés, séparés les uns des autres par un intervalle libre de tout traitement de 2 à 4 semaines, selon les protocoles de soins. La durée totale moyenne d'une chimiothérapie est généralement de 3 à 6 mois. La chimiothérapie est qualifiée de :

- **Curative** : Elle est l'objectif de tout traitement anticancéreux.
- **Complémentaire d'un autre traitement**. Dans la majorité des cancers, en particulier solides, la chirurgie et la radiothérapie sont associées à la chimiothérapie. On dit que la chimiothérapie est **adjuvante** quand elle intervient après le traitement radiochirurgical. Elle a pour objectif d'éliminer des micrométastases ou de compléter une exérèse imparfaite.

A l'inverse, la chimiothérapie est dite néoadjuvante lorsqu'elle survient avant le traitement locorégional du cancer. Cette stratégie précoce permet de traiter les métastases présentes au moment du diagnostic et pour lesquelles l'ablation de la tumeur primitive n'aura pas d'impact. Elle est aussi effectuée pour réduire la masse tumorale en préopératoire pour en faciliter l'ablation.

• **Palliative** : Elle s'adresse à des patients dont la maladie est considérée incurable. Malheureusement, l'état d'avancement de la maladie, au moment de son diagnostic, ou la constatation d'une récurrence importante, rend impossible l'espoir d'une thérapeutique radicale (**Heron, 2003**). Dans ce cas, la chimiothérapie peut espérer et permettre une amélioration de la survie et de la qualité de vie du malade par diminution des symptômes du cancer. La polychimiothérapie est de règle pour de nombreux types de cancers. Plusieurs médicaments anticancéreux sont associés pour obtenir un effet additif, parfois synergique, mais aussi pour améliorer leur tolérance en choisissant des molécules dont le profil de toxicité n'est pas totalement le même.

II.1.2. Principes de la chimiothérapie :

La plupart des chimiothérapies agissent sur les facteurs responsables d'une croissance cellulaire excessive. Les molécules inhibent la progression des cellules à l'intérieur des phases du cycle cellulaire et induisent leurs apoptoses. Les drogues antinéoplasiques sont administrées sous formes de protocoles associant plusieurs substances : on parle de poly chimiothérapie. Elle a pour but de majorer l'activité antinéoplasique et d'avoir un effet cytotoxique additif ou synergique. Ces médicaments cytotoxiques ou cytostatiques agissent à la fois sur les cellules cancéreuses mais aussi sur les cellules saines ayant un renouvellement rapide (cellules hématopoïétiques, des follicules pileux, de la peau et des muqueuses). Les cellules tumorales restent plus sensibles à l'action toxique de ces molécules que les cellules normales.

Les cures de chimiothérapie sont administrées de manière discontinue, alternant périodes de traitement et de repos. En fonction des protocoles, les médicaments sont administrés sur un ou plusieurs jours (on parle de cure) et l'intervalle entre deux cures (appelé inter cure) peut s'étendre d'une à quatre semaines. Dans la majorité des cas, un intervalle de 21 jours est nécessaire à la reconstitution des cellules saines (notamment les précurseurs hématopoïétiques). Quatre à six cures sont généralement suffisantes pour atteindre une décroissance tumorale maximale. (**HAS, 2013**)

Si l'on devait comparer les médicaments anticancéreux à une autre classe de médicaments, ce serait certainement aux anti-infectieux. En effet, ces derniers ont pour objectif de détruire les cellules étrangères (bactéries, virus, parasites) qui se sont introduites dans notre corps. Néanmoins, les cellules bactériennes, virales ou parasitaires sont très différentes des cellules eucaryotes humaines qui composent notre organisme, il est donc plus facile de développer des médicaments qui interagissent spécifiquement avec ces éléments étrangers. La difficulté est beaucoup plus complexe pour les médicaments anticancéreux, puisque les cellules cancéreuses dérivent des cellules eucaryotes « saines » de l'organisme (**Monassier, 2012**).

Les médicaments anticancéreux ciblent le matériel génétique (ADN, ARN) et les protéines impliquées dans la phase M, la mitose. Leur effet est étroitement relié aux différentes phases du cycle cellulaire. Au sein de la tumeur, les cellules cancéreuses sont très hétérogènes et elles ne sont pas toutes synchrones. Elles peuvent se trouver dans un état de repos (phase G₀) ou être engagées dans une des phases du cycle cellulaire (phases G₁, S, G₂ ou M). On peut aussi retrouver des cellules apoptotiques. Certains médicaments sont dits « cycle-dépendants » car ils n'agissent que sur les cellules engagées dans un cycle cellulaire quel que soit la phase du cycle. D'autres médicaments sont dits « phase-dépendants » car ils ne sont actifs que sur une phase donnée du cycle. Pour finir, d'autres sont dits « non cycle-dépendants », car ils agissent sur les cellules quel que soit la phase du cycle cellulaire, même au repos. La classification des anticancéreux se fait en fonction de leur action sur le cycle ou la phase puis de leur cible (ADN, ARN ou protéines) (**Bianchi et El Anbassi, 2012**).

Le principe du traitement médicamenteux anticancéreux est l'utilisation d'une polychimiothérapie (association de plusieurs médicaments) qui a pour but de combiner des médicaments actifs sur des phases différentes du cycle et d'agir sur des cibles différentes pour obtenir une synergie d'action.

Premièrement, une cause majeure de l'utilisation de plusieurs médicaments est l'hétérogénéité de la population cellulaire cancéreuse. Le cancer résulte de la division d'une cellule initiale cancéreuse, dite cellule mère, en cellules filles identiques. Au fur et à mesure des divisions, les cellules cancéreuses vont présenter des phénotypes différents en fonction de leur localisation, de l'influence de facteurs locaux et généraux et de leur instabilité génétique. Ce changement phénotypique constitue une raison d'associer plusieurs médicaments au cours d'une même séquence de traitement pour toucher les différentes populations de cellules malignes.

Deuxièmement, les cellules ne sont pas synchrones dans le cycle cellulaire lors de leur division. Il est donc intéressant qu'à l'instant t de l'administration de la chimiothérapie, les différents médicaments n'aient pas la même action sur l'ensemble de la population pour affecter un maximum de cellules cancéreuses. L'association permet soit de synchroniser les cellules dans une phase puis d'agir sur cette phase ou bien, de répéter les cures pour atteindre les cellules non affectées lors de la cure précédente.

Troisièmement, la propriété principale des anticancéreux est d'agir sur la division cellulaire à la fois des cellules cancéreuses mais aussi des cellules saines de l'organisme. Les cellules des tissus présentant un taux de renouvellement important sont les plus touchées. La majorité des effets indésirables observés proviennent de cette propriété. La majorité des

médicaments anticancéreux ont un index thérapeutique étroit, c'est-à-dire qu'ils possèdent un rapport entre la concentration plasmatique efficace et la concentration toxique faible.

La polychimiothérapie permet la réduction de la toxicité individuelle de chaque molécule tout en maintenant la synergie des effets. La chimiothérapie est administrée sous forme de cycles (successions de cures de chimiothérapie) qui permettent de détruire les cellules cancéreuses tout en laissant les cellules saines le temps de se régénérer. Enfin, comme certains micro-organismes infectieux, les cellules cancéreuses sont capables de développer des résistances contre les médicaments. Elles peuvent être initialement résistantes ou le devenir lors de la répétition des cures. Ce phénomène de résistance est responsable d'un échappement thérapeutique, obligeant l'équipe médicale à passer à un autre protocole thérapeutique. L'association de médicaments anticancéreux avec des mécanismes d'action permet de limiter ces phénomènes. En raison de ces observations, le choix de la stratégie médicamenteuse est complexe et spécifique à chaque cancer (Monassier, 2012).

II.1.3. Principales classes thérapeutiques des médicaments anticancéreux cytotoxiques:

La plupart des substances de chimiothérapie, en ciblant les acides nucléiques (ADN, ARN) et les protéines, affectent la synthèse et la fonction de l'ADN ou la mitose. Les principaux médicaments utilisés sont classés essentiellement en quatre catégories :

A. Agents alkylants et apparentés : forment une liaison covalente avec l'ADN, l'ARN et les protéines provoquant des cassures empêchant la réplication. Cette classe comprend les médicaments anticancéreux dérivés du platine tels que le carboplatine, cisplatine et l'oxaliplatine. (Lechat, 2006)

B. Antibiotiques cytotoxiques : ils sont extraits de microbes actifs et ont également été les premiers agents utilisés comme anticancéreux. Ils ont différents modes d'action, certains sont des puissants agents intercalants alors que d'autres causes des dommages à l'ADN.

C. Agents tubulo-affines : appelés aussi antimitotiques ou encore poison de fuseau. Ils empêchent la formation du fuseau chromatique permettant la séparation des chromosomes lors de la mitose et bloquent les cellules au stade de la mitose qui ne peuvent, de ce fait, plus se diviser.

D. Agents antimétabolites : sont des analogues structuraux des composés indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ils peuvent s'y substituer ou inhiber des enzymes essentiels à leur synthèse. Ils induisent donc l'inhibition de la synthèse de l'ADN et la prolifération cellulaire. Selon leurs analogies structurales on distingue trois familles :

Analogues puriques : inhibent la synthèse de l'ADN et de l'ARN en entrant en compétition avec les bases puriques endogènes au niveau de la synthèse de l'ADN induisant ainsi la synthèse d'ADN et d'ARN.

Analogues pyrimidiques : possèdent plusieurs modes d'action au niveau de l'ADN en bloquant sa synthèse et/ou en empêchant sa réparation, (ex. fluoropyrimidines (5- fluorouracile) et cytarabine).

Antifolates : les plus anciens médicaments de la classe des antimétabolites. Le MTX étant le plus connu et est toujours prescrit après plus de 50 ans de sa découverte.(**Boutrief et Chekroun, 2017**)

Cette figure illustre schématiquement les différentes cibles des médicaments anticancéreux cytotoxiques. Ils conduisent à la mort cellulaire par action directe ou indirecte sur l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide ribonucléique (ARN) ou les protéines essentielles à la division cellulaire. On peut donc classer ces médicaments par rapport à leurs cibles et leurs mécanismes d'action.

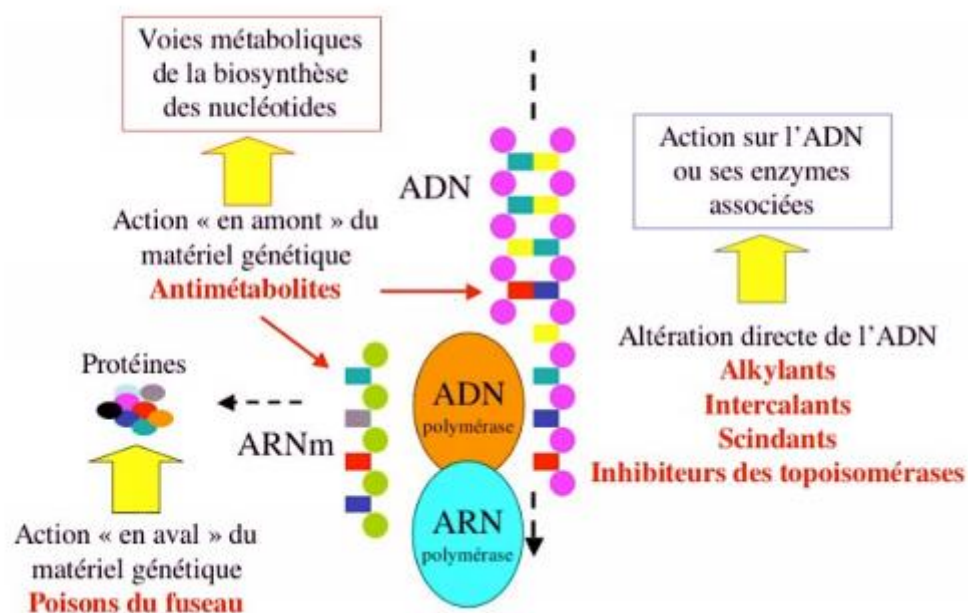


Figure 8 : Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique (**Carol, 2017**)

II.1.3.1. Les médicaments ayant une action directe sur l'ADN ou ses enzymes associées :

Ces produits vont agir directement sur l'ADN ou les protéines qui y sont associées en s'incorporant entre les brins de l'ADN pour y induire des cassures ou en affectant l'activité de l'ADN polymérase. Ils sont divisés en 4 catégories : les agents alkylants et apparentés, les

inhibiteurs des topoisomérasés, les agents intercalants et les agents scindants. Ils sont phase-indépendants (**Bianchi et El Anbassi, 2012**).

II.1.3.1.1. Les agents alkylants et apparentés

❖ Les agents alkylants :

L'alkylation est l'action de remplacer un hydrogène par un groupement alkyl (méthyle, éthyle, propyle, etc.) électrophile. L'alkylation peut avoir lieu sur toutes les molécules hydrogénées mais en cancérologie, seule l'alkylation du matériel génétique contribue à l'effet cytotoxique. Les agents alkylants sont très réactifs et engendrent des liaisons covalentes avec les brins d'ADN ayant pour conséquence un arrêt des processus de réplication et de transcription. La majorité des agents alkylants sont bi-fonctionnels, c'est-à-dire qu'ils possèdent deux groupements alkyls pouvant se lier à deux nucléotides contigus. Cette liaison permet la formation de ponts intra ou inter-caténares, rendant impossible la transcription ou la réplication de l'ADN. L'alkylation intervient principalement au moment de la réplication de l'ADN (phase S) quand les deux brins sont séparés et exposent leurs sites à l'action alkylante. Le blocage du cycle cellulaire en phase G2 conduit à la mort de la cellule. (**Carol, 2017**)

❖ Effets indésirables

- Toxicité vésicale (due au Cyclophosphamide). Cet anticancéreux est inactif et doit être métabolisé par les cytochromes P450 hépatiques avant de donner deux métabolites : l'un actif, la moutarde phosphoramidée qui est l'agent alkylant, l'autre inactif et surtout toxique éliminé par voie rénale : l'acroléine, responsable d'une altération de la muqueuse s'il stagne dans la vessie pouvant entraîner une cystite hémorragique amicrobienne, une fibrose vésicale et un cancer iatrogène vésical qui compliquent le traitement par le Cyclophosphamide ;
- Néphrotoxicité ;
- Toxicité cutanée avec une hyperpigmentation par augmentation de la synthèse de mélanine;
- Troubles digestifs avec nausées et vomissements ;
- Extravasation (due aux Nitroso-urées) ;
- Alopécie (due au Cyclophosphamide) ;
- Mutagène, cancérogène (**Bianchi et El Anbassi, 2012**).

<i>DCI</i>	<i>Nom de spécialité</i>	<i>Voie d'administration</i>
MOUTARDES A L'AZOTE = OXAZAPHOSPHORINES		
Chlorambucil	<i>Chloraminophène®</i>	VO
Chlorméthine ou Méchloroéthamine	<i>Caryolysine®</i>	IV
Cyclophosphamide	<i>Endoxan®</i>	IV
Estramustine	<i>Estracyst®</i>	VO
Ifosfamide	<i>Holoxan®</i>	IV
Melphalan	<i>Alkeran®</i>	VO, IV
NITROSO-UREES		
Carmustine ou BCNU	<i>Bicnu®</i>	IV
Fotémustine	<i>Muphoran®</i>	IV
Lomustine ou CCNU	<i>Belustine®</i>	VO
Streptozotocine	<i>Zanosar®</i>	IV

Tableau 1 : Les agents alkylants cytotoxique (Durand et Jeunne, 2015)

❖ **Les apparentés des agents alkylants :**

Leur mécanisme d'action est identique à celui des agents alkylants mais les apparentés aux agents alkylants ne possèdent pas de groupements alkyls. Ils agissent comme des agents alkylants créant des ponts intra et inter-caténares dans l'ADN, principalement entre les groupements phosphates et les guanines.

❖ **Effets indésirables**

- Néphrotoxicité : Ils provoquent une nécrose tubulaire entraînant une insuffisance rénale aigue parenchymateuse tubulaire par cytotoxicité directe à posologie classique ;
- Ototoxicité : Le produit s'accumule au niveau de la 8ème paire de nerfs crâniens pouvant entraîner une surdité progressive ;
- Toxicité hématologique très présente avec le Cisplatine entraînant une anémie ;
- Toxicité digestive très présente avec le Cisplatine : nausées, vomissements ;
- Neurotoxicité due à l'Oxaliplatine ;
- Cardiotoxicité due à la Dacarbazine (Bianchi et El Anbassi, 2012).

<i>DCI</i>	<i>Nom de spécialité</i>	<i>Voie d'administration</i>
DERIVES DU PLATINE		
Cisplatine	<i>Cisplatine®</i>	IV
Carboplatine	<i>Carboplatine®</i>	IV
Oxaliplatine	<i>Eloxatine®</i>	IV
AUTRES		
Altrétamine	<i>Hexastat®</i>	VO
Pipobroman	<i>Vercyte</i>	VO
Thiotépa ou triéthylène-thiophosphoramide	<i>Thiotépa®</i>	IV, IM
Mitomycine C	<i>Ametycine®</i>	IV
Procarbazine	<i>Natulan®</i>	IV
Témozolomide	<i>Témodal®</i>	IV
Dacarbazine	<i>Déticene®</i>	IV
Bendamustine	<i>Levact®</i>	IV
Busulfan	<i>Myleran®, Busilvex®</i>	VO, IV

Tableau 2 : Les apparentés aux agents alkylants (Durand et Jeunne, 2015)

II.1.3.1.2. Les inhibiteurs des topoisomérases

Les topoisomérases sont des enzymes clés dans le processus de réplication. Elles permettent de séparer les brins d'ADN pour les dérouler (ADN gyrases ou ADN topoisomérases II) et d'induire des coupures bi-caténares pour séparer les chromosomes avant la mitose (ADN topoisomérases I). Ces deux types de topoisomérases sont ciblés par les anticancéreux. Il existe deux inhibiteurs de la topoisomérase : I (dérivés de la camptothécine) et II (dérivés de la podophylotoxine).

Les inhibiteurs des topoisomérases permettent de bloquer l'activité de ces enzymes, de stabiliser des coupures transitoires de l'ADN créées entraînant une coupure définitive des brins d'ADN et une inhibition de la réplication. Ces anticancéreux vont bloquer les cellules au moment où elles synthétisent de l'ADN, c'est à dire en phase S.

❖ Effets indésirables

- Diarrhées très présentes avec l'Irinotécan, soit immédiates par effet anti cholinestérasique (l'acétylcholine augmente les sécrétions et le péristaltisme intestinal) ou retardées ;
- Cardiotoxicité de l'Etoposide entraînant une hypotension artérielle ;
- Hépatotoxicité.

Tableau 3 : Les inhibiteurs des topoisomérases (Durand et Jeunne, 2015)

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
INHIBITEURS DE L'ADN TOPOISOMERASE I – DERIVES DE LA CAMPTOTHECINE		
Irinotécan	<i>Campto®</i>	IV
Topotécan	<i>Hycamtin®</i>	VO, IV
INHIBITEURS DE L'ADN TOPOISOMERASE II – DERIVES DE LA PODOPHYLOTOXINE		
Etoposide	<i>Celltop® Vépéside®</i>	VO, IV

II.1.3.1.3. Les agents intercalants

Les médicaments intercalants ont une structure plane pouvant s'intercaler entre les deux brins d'ADN. Ils se placent dans les sillons de l'ADN et forment un complexe trimérique entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase de type II (enzyme responsable de la cassure bi-caténaire de l'ADN nécessaire à la transcription). Cette formation entraîne un blocage de la transcription et de la réplication de l'ADN. Les anthracyclines sont des antibiotiques extraits d'Actinobactéries du genre Streptomyces. Leur suffixe rubicine rappelle leur couleur rouge intense bien visible dans les flacons de poudre pour solution injectable. Ces médicaments sont aussi fortement oxydés dans les mitochondries générant ainsi la production importante de radicaux libres d'oxygène. Ces radicaux (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, hydroxyle radicalaire) sont responsables de leur effet cytotoxique mais aussi d'une cardiotoxicité aiguë (Monassier, 2012).

❖ **Effets indésirables**

Cardiotoxicité : elle peut être précoce (bloc auriculo-ventriculaire, extrasystoles) ou tardive (insuffisance cardiaque congestive, fibrose cardiaque).

La cardiotoxicité du produit est due à la formation d'un **complexe semi-quinonique** toxique en présence de Fe²⁺ normalement éliminé par une catalase. Cette enzyme est déficiente au niveau du tissu cardiaque. Cela a pour conséquence la formation de radicaux libres cytotoxiques par peroxydation lipidique entraînant une apoptose cellulaire. La cardiotoxicité est majorée par l'association à d'autres anticancéreux (Cyclophosphamide, 5-Fluorouracile, Taxanes), à la radiothérapie locale et par un état cardiaque initialement perturbé (âge, hypertension artérielle) ;

- Alopécie réversible ;
- Toxicité cutanée présente avec l'utilisation d'Adriamycine par hyperpigmentation due à une augmentation de la mélanine et photosensibilisation ;
- Mucites, stomatites. (Carol, 2017)

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
ANTHRACYCLINES		
Daunorubicine	<i>Cerubicine®</i> , <i>Daunoxome®</i>	IV
Doxorubicine = Adriamycine	<i>Adriblastine®</i>	IV
Adriamycine liposomale	<i>Myocet®</i>	IV
Adriamycine liposomale pégylée	<i>Caelyx®</i>	IV
Epirubicine	<i>Farmorubicine®</i>	IV
Idarubicine	<i>Zavedos®</i>	VO, IV
AUTRES		
Mitoxantrone	<i>Novantrone®</i>	IV
Actinomycine D ou Dactinomycine	<i>Cosmegen®</i>	IV

Tableau 4 : Les agents intercalants (Durand et Junne, 2015)

II.1.3.1.4. Les agents scindants

Ce produit est un antibiotique d'origine naturelle, apparenté aux Glycopeptides, chélateurs de métaux. Il agit en induisant des coupures monocaténares de l'ADN et en produisant des radicaux libres par chélation de l'ion ferreux et oxydation générant des ions super-oxydes (Bianchi et El Anbassi, 2012). Ces cassures de l'ADN inhibent la synthèse et la transcription de l'ADN. La Bléomycine est active en phase G2 durant la mitose mais aussi sur les cellules qui ne sont pas en division (G0). (Carol, 2017)

❖ **Effets indésirables**

- Toxicité pulmonaire (premiers signes à 150 mg/m²), inactivée par une hydrolase tissu-spécifique absente au niveau pulmonaire et cutané. Elle peut être immédiate

(pneumopathie d'hypersensibilité avec opacité radiologique) ou cumulative (fibrose pulmonaire si dose cumulée > 300 mg/m²) ;

- Hyperkératose par hyperplasie de la couche cornée (toxicité cumulative) ;
- Fièvre en l'absence d'infection ;
- Mucites, stomatites.

Tableau 5 : Les agents scindants (Durand et Jeunne, 2015)

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
Bléomycine	Bléomycine®	IV, IM

II.1.3.2. Les médicaments ayant une action en « amont » du matériel génétique : Les antimétabolites

Ils affectent le métabolisme des nucléosides. Ce sont des analogues structuraux des bases nucléiques ou faux substrats qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques (adénine, guanine) ou pyrimidiques (thymine, cytosine, uracile), ou inhiber des voies métaboliques qui participent à la biosynthèse de ces bases (inhibition de la synthèse d'acide folique par les anti foliques). Ils sont phase S-dépendants (**Bianchi et El Anbassi, 2012**).

II.1.3.2.1. Les antagonistes foliques ou antifolates :

L'acide folique ou vitamine B9 est une substance indispensable à la synthèse de d'ARN et de l'ADN. Les besoins sont particulièrement importants pour les cellules saines en croissance rapide mais aussi pour les cellules cancéreuses. L'acide folique va subir plusieurs réductions permettant la production d'acide tétrahydrofolique, cofacteur essentiel à la synthèse d'un nucléotide (thymidine : dTMP). Deux enzymes clés entrent dans ce processus de réplication de l'ADN : la thymidylate synthase ou TS et la dihydrofolate réductase ou DHFR. La thymidine est un nucléotide indispensable pour la synthèse d'ADN et la division cellulaire (mécanisme de réparation). La TS agit sur l'acide tétrahydrofolique et le nucléotide dUMP (désoxyuridine monophosphate) pour produire le nucléotide dTMP et réduire l'acide tétrahydrofolique en acide dihydrofolique. La DHFR permet la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique.

Le mécanisme d'action de cette famille d'anticancéreux est une inhibition de la DHFR et de la TS par analogie structurale avec l'acide folique. Ces médicaments inhibent la synthèse de thymidine. La DHFR est bloquée par le Méthotrexate alors que la TS est inhibée par les métabolites polyglutamates du méthotrexate. Le Pémétrexed et ses métabolites inhibent les deux enzymes. Le Méthotrexate, analogue des folates, présente une affinité supérieure pour la DHFR que les folates eux-mêmes. Cette compétition conduit rapidement à l'arrêt de la synthèse d'ADN et ainsi à la mort cellulaire. Des mécanismes de résistance sont retrouvés dans cette

classe thérapeutique incluant une diminution du transport intracellulaire, une diminution de l'affinité de la DHFR, une surproduction de cette enzyme et une diminution de la polyglutamination (**Heron, 2003**).

❖ Effets indésirables

- Néphrotoxicité par précipitation intra-tubulaire à forte dose ;
- Hépatotoxicité par fibrose hépatique voire cirrhose à forte dose ;
- Toxicité hématologique avec une anémie mégaloblastique par carence en folates (vitamines B9) ;
- Toxicité cutanée avec hyperpigmentation par augmentation de mélanine et photosensibilisation ;
- Troubles digestifs avec nausées et vomissements ;
- Mucites, stomatites.

<i>DCI</i>	<i>Nom de spécialité</i>	<i>Voie d'administration</i>
Méthotrexate	<i>Ledertrexate®</i> , <i>Methotrexate®</i>	Injectable
Pémetrexed	<i>Alimta®</i>	VO, IV
Raltitrexed	<i>Tomudex®</i>	IV

Tableau 6 : Les antagonistes foliques – Les antifolates (**Durand et Junne, 2015**)

II.1.3.2.2. Les analogues nucléosidiques

Ces médicaments ont des modes d'action très voisins des antipyrimidiques puisqu'ils pénètrent dans les cellules pour y être métabolisés et agir comme faux substrats de la voie de biosynthèse des purines. Ils vont altérer la synthèse de l'adénine et de la guanine, deux bases puriques puis être incorporés dans l'ADN et l'ARN comme de « fausses bases » (**Bianchi et El Anbassi, 2012**).

❖ Effets indésirables

Hématotoxicité présente avec Azathioprine et 6-Mercaptopurine, s'il y a un déficit en TPMT (thiopurine méthyl-transférase), avec une production augmentée de 6- Thioguanine, nucléotide responsable de leucopénie voire d'aplasie médullaire.

Tableau 7 : Les analogues nucléosidiques – Les antipuriques (**Durand et Junne, 2015**)

<i>DCI</i>	<i>Nom de spécialité</i>	<i>Voie d'administration</i>
Thioguanine ou 6-Thioguanine	<i>Lanvis®</i>	VO
Azathioprine	<i>Imurel®</i>	VO
Mercaptopurine ou 6-Mercaptopurine ou 6-MP	<i>Purinethol®</i> , <i>Xaluprine®</i>	VO, IV
Cladribine ou 2-Chlorodéoxyadénosine	<i>Leustatine®</i> , <i>Litak®</i>	IV, SC
Fludarabine	<i>Fludarabine®</i> , <i>Fludara®</i>	VO, IV
Pentostatine	<i>Nipent®</i>	IV
Clofarabine	<i>Evoltra®</i>	IV
Nélarabine	<i>Atriance®</i>	IV

II.1.3.2.3. Les analogues des bases pyrimidiques : Les antiprimidiques

Ces substances exercent des effets complexes passant par l'inhibition d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN mais aussi en s'incorporant dans l'ADN et/ou l'ARN à la place des nucléotides normaux. Le 5-FU est le chef de file de cette famille puisqu'il est à l'origine de deux métabolites actifs, le fluorodéoxyuridine monophosphate et le 5-fluorouracile triphosphate. Le premier, analogue de l'acide folique, inhibe la DHFR et la TS entraînant une inhibition de la synthèse de thymidine et d'ADN. Le deuxième s'incorpore dans l'ARN à la place de l'uracile entraînant un ARN frauduleux et des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse protéique. La Capécitabine et le Tégafur sont deux prodrogues orales du 5-FU. Le Tégafur n'existe qu'en association avec l'Uracile. Cette union conduit à deux activités de la molécule anticancéreuse : le Tégafur est une prodrogue du 5-fluorouracile (5-FU) administrée par voie orale, et l'Uracile inhibe de manière réversible la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme responsable du catabolisme du 5-FU. Cette association permet d'augmenter fortement les concentrations plasmatiques du 5-FU. Dans les protocoles de chimiothérapie, le 5-FU est souvent combiné à de l'acide folinique (protocole FU-FOL) majorant la toxicité du 5-FU par la production de 5,10-méthylène tétrahydrofolate fortement cytotoxique (**Monassier, 2012**).

❖ Effets indésirables

- Diarrhées ;
- Toxicité cardiaque très présente avec le 5-FU, par nécrose myocardique voire une insuffisance cardiaque sévère ou un infarctus du myocarde ;
- Toxicité cutanée avec un érythème palmo-plantaire, le syndrome « main-pied » imposant l'arrêt du traitement s'il y a une forte desquamation ; une hyperpigmentation par augmentation de mélanine ; et une photosensibilisation ;
- Mucites, stomatites (**Bianchi et El Anbassi, 2012**).

Tableau 8 : Les analogues nucléosidiques – Les antiprimidiques (**Durand et Jeunne, 2015**)

<i>DCI</i>	<i>Nom de spécialité</i>	<i>Voie d'administration</i>
5-Fluorouracile ou 5-FU	<i>Fluorouracile®, Efudix®</i>	IV, Voie cutanée
Capécitabine	<i>Xeloda®</i>	VO
Cytarabine ou Ara-C	<i>Aracytine®, Depocyte®</i>	IV
Gemcitabine	<i>Gemzar®</i>	IV
Azacytidine	<i>Vidaza®</i>	IV
Décitabine	<i>Dacogen®</i>	IV
Tégafur-uracile	<i>UFT®</i>	VO

II.1.3.2.4. Les hydroxyurées

Ces médicaments sont des inhibiteurs de la ribonucléotide réductase, cela empêche la formation des désoxy-ribonucléotides, unités élémentaires de l'ADN (Heron, 2003).

❖ Effets indésirables

- Hématotoxicité avec une dépression médullaire et une leuco-neutropénie ;
- Atteinte cutanée avec prurit, rash, érythème, ulcérations cutanées.

Tableau 9 : Les hydroxyurées (Durand et Jeunne, 2015)

<i>DCI</i>	<i>Nom de spécialité</i>	<i>Voie d'administration</i>
Hydroxycarbamide	Hydréa®, Skilos®	VO

II.1.3.3. Les médicaments ayant une action en « aval » du matériel génétique : Les antiméiotiques ou poisons du fuseau mitotique

Ces médicaments affectent le fonctionnement des protéines notamment des microtubules constituant le fuseau mitotique. Ils bloquent les cellules en métaphase de la phase M de la division cellulaire. Ils sont phase M-dépendants (Bianchi et El Anbassi, 2012).

On retrouve 2 sous classes d'anticancéreux :

- **Les alcaloïdes de la Pervenche** ou Vinca-alcaloïdes : ils bloquent la mitose et sont des « antiméiotiques » vrais. Ils inhibent la polymérisation de la tubuline et désorganisent le réseau microtubulaire lors de la mitose.
- **Les taxanes** : ils empêchent la dépolymérisation de la tubuline cytoplasmique. Les microtubules sont rigidifiés et polymérisés, aboutissant à la mort de la cellule en phase de mitose.

II.1.3.3.1. Les alcaloïdes de la Pervenche : les vinca-alcaloïdes

Ces médicaments agissent de manière directe sur les molécules de tubuline indispensables à la composition du fuseau mitotique et à la migration des chromosomes pendant la mitose.

Les alcaloïdes de la Pervenche se lient à la tubuline, protéine cytosolique et empêchent la polymérisation. Cette liaison va s'exprimer sur les cellules en division en bloquant la mitose en métaphase, une des phases de la mitose mais aussi sur les neurones où ces anticancéreux vont perturber la production des neurotubules et ainsi la neurotransmission.

Effets indésirables

- Neuropathies périphériques par altération des microtubules des neurones entraînant un défaut de transport des neuromédiateurs, avec des paresthésies, aréflexies puis polynévrites sensitives et motrices (toxicité cumulative) ;

- Constipation ;
- Photosensibilisation ;
- Alopécie réversible (**Bianchi et El Anbassi, 2012**).

Tableau 10 : Les alcaloïdes de la pervenche (Vinca-alcaloïdes) (**Durand et Jeunne, 2015**)

<i>DCI</i>	<i>Nom de spécialité</i>	<i>Voie d'administration</i>
Vinblastine	Velbé®	IV
Vincristine	Oncovin®	IV
Vindésine	Eldisine®	IV
Vinorelbine	Navelbine®	VO, IV
Vinflunine	Javlor®	IV

II.1.3.3.2. Les taxanes

Les taxanes ou les alcaloïdes de l'If (*Taxus baccata*) ont pour rôle de stabiliser la tubuline et d'empêcher les processus de dépolymérisation essentiels à la constitution et à la rétraction du fuseau mitotique. Ils figent le réseau tubulaire, devenant incapable de se réorganiser, lors de l'interphase et de la mitose. Ce blocage entraîne la mort de la cellule (**Bianchi et El Anbassi, 2012**).

❖ Effets indésirables

- Neuropathies périphériques ;
- Alopécie réversible.

II.1.4. Protocoles de la chimiothérapie

Le traitement par chimiothérapie, s'il a lieu d'être, peut débuter après la RCP, l'élaboration du PPS, le bilan pré-thérapeutique et l'accord du patient. Il suit un protocole rédigé à l'avance, définissant le nombre de produits à administrer, leurs doses, les voies d'administration et le volume de dilution des solutés. Il fait office de guide pour le médecin qui reste libre de le modifier au vu de l'évolution de la maladie et de l'état physique et psychologique du patient. (**Tubiana, 2011**)

Le protocole est choisi parmi des protocoles référencés en fonction du stade de la maladie, de ses caractéristiques et de l'état de santé du sujet. Ce choix est conditionné par une connaissance complète de l'état clinique du patient, de ses antécédents pathologiques, des pathologies associées et de son cancer :

- L'âge du patient influencera la résistance aux traitements ainsi que la pharmacodynamique et la pharmacocinétique du traitement. Le médecin se doit de faire le rapport bénéfice-risque d'un tel traitement.
- L'état clinique global du patient, défini par les scores de Karnofsky ou de Zubrod utilisés en cancérologie.

- Score de Karnofsky : de 100% pour un patient avec un état général normal sans symptômes ou signe de la maladie à 0% en stade terminal
- Score de Zubrod : de 0 pour un patient actif capable de réaliser toutes les activités sans restriction à 5 pour un patient décédé.
- L'état nutritionnel.

Les anticancéreux utilisés sont des cytotoxiques et des thérapies ciblées utilisés parfois seuls ou plus souvent en association. Les protocoles classiques associent plusieurs molécules cytotoxiques entre elles associées parfois à une thérapie ciblée. Certains protocoles ne comprennent qu'une thérapie ciblée. **(Poirot, 2014)**

❖ **Les protocoles : (Kuehr et al, 2016)**

Exemples des protocoles de chimiothérapie des cancers les plus fréquents

❖ **Cancer du sein :**

- FEC / Docetaxel.
- FEC / Pertuzumab / Trastuzumab/ Docetaxel.
- Cyclophosphamide / Liposomal Doxorubicin citrate complex.
- Epirubicin / Docetaxel.
- Docetaxel.
- Docetaxel / Bevacizumab.
- Gemcitabine / Cisplatine.
- Capecitabine / Lapatinib.
- Capecitabine / Docetaxel.
- Capecitabine / Lapatinib.

❖ **Cancer de l'estomac**

- EOX.
- Oxaliplatine/Irinotecan.
- Docetaxel.
- 5FU/Leucovorin/Oxaliplatine (FLO).
- 5FU/Leucovorin/Oxaliplatine/Docetaxel (FLOT).
- Capecitabine/5FU+Cisplatine+Trastuzumab (ToGA).
- Paclitaxel/Ramucirumab.

❖ **Cancer du poumon:**

- Cisplatine/Gemcitabine+Bevacizumab.
- Cisplatine/Vinorelbine/Cetuximab.

- Docetaxel/Cisplatin.
- Cisplatin/Premetrexed.
- EVANS.
- Topotecan.
- Oxaliplatin/Raltitrexed.

❖ **Cancer Colorectal :**

- 5FU/Leucovorin.
- 5FU/Leucovorin/Irinotecan (Folfiri)+ Bevacizumab.
- Folfiri + Aflibercept.
- 5FU/Leucovorin/Oxaliplatin (Folfox IV) + Bevacizumab.
- 5FU/Leucovorin/Oxaliplatin (Folfox IV) + Panutumumab.
- 5FU/Leucovorin/Irinotecan (Folfiri)+ Cetuximab.

❖ **Cancer de la prostate :**

- Docetaxel/Prednisolone.
- Hydrocortisone/Mitoxantrone.
- Vinorelbine/Hydrocortisone.
- Cabazitaxel/Prednisolone.
- Abiraterone Acetate/ Prednisolone.
- Enzalutamide.

II.2 Les effets secondaires indésirables de la chimiothérapie :

Les effets indésirables d'une chimiothérapie sont directement liés au type de médicament administré, à ses doses, à son association avec d'autres médicaments, à la réaction individuelle de chaque patient ainsi qu'à son état général. Chaque médicament a une ou plusieurs toxicités spécifiques en agressant plus ou moins tel ou tel type de cellule, c'est pourquoi il est important d'attribuer à chaque protocole une liste d'effets indésirables probables. Ils sont variables d'une cure à l'autre. Ils peuvent être absents ou survenir de manière décalée mais cela ne signifie pas que le traitement est inefficace ou inadapté. **(INCa, 2009)**

Les facteurs aggravant la toxicité d'un anticancéreux sur un organe sont nombreux et dépendent de la structure de l'anticancéreux, de sa voie d'administration, de sa dose, de la sensibilité des tissus et de l'état de santé du patient. Actuellement, les professionnels de santé utilisent des systèmes de graduation standardisée afin de classer les effets indésirables selon leur sévérité. Les deux principaux systèmes utilisés sont ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et du National Cancer Institut (NCI). **(Poirot, 2014)**

Les médicaments de chimiothérapie ont la caractéristique d'agir sur les cellules ayant un fort taux de renouvellement. Certains types de cellules saines se multiplient rapidement et sont donc sensibles à la chimiothérapie anticancéreuse. C'est pourquoi elles sont altérées par ces traitements produisant un certain nombre d'effets toxiques. Les cellules saines concernées sont celles qui constituent les cheveux, les ongles, le revêtement de la paroi du tube digestif et les cellules de la moelle osseuse. (Carol, 2017).

La toxicité des médicaments anticancéreux peut se diviser en **une toxicité aiguë** et **une toxicité chronique**.

- **La toxicité aiguë** survient quelques minutes à quelques jours après l'administration du produit cytotoxique. Elle dure de quelques minutes à quelques jours et semble étroitement liée à la dose administrée.
- **La toxicité chronique** peut se manifester plusieurs mois à plusieurs années après la fin d'un traitement.

La compréhension des mécanismes impliqués peut conduire à une mise en place de méthodes préventives pour limiter les effets indésirables. (Carol, 2017).

II.2.1. Toxicité hématologique

La chimiothérapie provoque des effets indésirables sur la moelle osseuse, tissu responsable de l'hématopoïèse. Les 3 éléments sanguins (les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes) y sont produits.

La toxicité hématologique peut toucher toutes les lignées hématopoïétiques, sous la forme

- D'une leucopénie (la plus précoce et la plus fréquente)
- D'une anémie (inconstante)
- D'une thrombopénie (assez fréquente).

La différence du délai d'apparition de ces toxicités provient des différences de durée de vie des cellules sanguines (4 à 5 jours pour les globules blancs, 8 à 12 jours pour les plaquettes et 120 jours pour les globules rouges) (Kohler, 2010).

II.2.1.1. Leucopénie :

La leucopénie correspond à une diminution de la quantité des globules blancs (appelés leucocytes), présents dans le sang, descendant sous le seuil des 4 G/L. Les leucocytes se déclinent en différentes cellules : les polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires éosinophiles (PNE), les polynucléaires basophiles (PNB), les lymphocytes, les monocytes.

Chacune de ces cellules jouent un rôle spécifique dans la protection de l'organisme contre les agressions et les infections (Carol, 2017).

Une leucopénie est un effet indésirable possible de la chimiothérapie anticancéreuse. Lorsque cette baisse est importante, les risques d'infection sont plus grands. Ce sont des cellules qui nécessitent la surveillance la plus scrupuleuse.

La quantité des PNN diminue, de façon quasi-systématique, après une chimiothérapie, on parle de neutropénie. Les PNN ont un rôle dans l'élimination, par le mécanisme de phagocytose, des micro-organismes étrangers, en particulier, des bactéries. Une diminution du nombre de lymphocytes, appelé lymphopénie, peut survenir en même temps que la neutropénie. Les lymphocytes ont un rôle dans l'immunité cellulaire et humorale (la synthèse d'anticorps notamment) (Carol, 2017).

La diminution du nombre de PNN est la **première manifestation de la myélosuppression**. Elle s'accompagne d'accidents infectieux lorsque la neutropénie chute en-dessous de 1 G/L, la gravité de cette dernière dépendra de sa profondeur et de sa durée (risque augmenté au-delà de 7 jours). La numération des PNN et la détermination du grade de neutropénie constitue un des paramètres majeurs dans la décision de débiter ou retarder une cure ou de modifier les doses. Les **grades** de l'OMS sont les suivants :

Tableau 11 : Grades de neutropénie selon l'OMS

Grade OMS	PNN G/L
1	1,5 à 1,9
2	1 à 1,4
3	0,5 à 0,9
4	< 0,9

La principale complication est la **neutropénie fébrile** nécessitant une prise en charge médicale urgente. Elle est définie comme telle lorsque le patient neutropénique présente une fièvre > 38,3°C une seule fois ou > 38°C deux fois à moins d'une heure d'intervalle, des frissons, un collapsus ou encore une hypothermie < 36°C. Les microorganismes impliqués sont les bactéries à 90% ainsi que les virus, champignons et parasites. Toute fièvre survenant chez un patient neutropénique doit être considérée comme d'origine infectieuse. Attention, elle n'est pas toujours présente (5 à 10%) ou peut être masquée par un traitement antipyrétique ou par les corticoïdes. Aucun diagnostic de fièvre « non infectieuse » ne devra être posé avant l'élimination d'une cause infectieuse. Le patient devra être pris en charge sans aucun délai dans la mesure où le risque d'évolution fatale est majeur. (Madelaine et al, 2008)

La réserve médullaire en précurseurs de cellules matures circulants de la lignée leucocytaire peut compenser leur diminution pendant 8 à 10 jours. Au-delà, le taux de neutrophiles chute pour devenir **minimal entre le 14ème et le 18ème jour** avant d'être compensé à partir du 21ème jour et de se normaliser le 28ème. Le nadir correspond au taux le plus bas obtenu entre deux cures pour un élément sanguin donné. En résumé, la neutropénie survient la deuxième semaine qui suit le traitement et remonte spontanément le plus souvent la 3ème semaine. **(Daly-Schweitzer, 2008)**

❖ Facteurs de risque

Les facteurs de risque, identiques pour les trois lignées, sont :

- Les médicaments utilisés mais surtout les associations,
- Les doses administrées,
- Le mode d'administration,
- Le rythme de remplacement propre à chaque lignée cellulaire,
- Les traitements antérieurs susceptibles d'avoir réduit les réserves médullaires comme la radiothérapie,
- La présence d'autres **troubles de l'hématopoïèse** : dénutrition, phénomènes auto immuns,
- Diminution de l'efficacité de l'Erythropoïétine (EPO), ... **(Daly-Schweitzer, 2008)**

Concernant la neutropénie fébrile, les facteurs de risque liés au patient sont :

- Age supérieur à 65 ans,
- Stade avancé de la maladie,
- Antécédents de neutropénie fébrile,
- Absence d'utilisation d'antibioprophylaxie,
- Radiothérapie préalable ou concomitante,
- Envahissement médullaire induisant une cytopénie,
- Mauvais état nutritionnel,
- Présence d'une infection latente ou active.

❖ Molécules en cause

Toutes les molécules sont neutropéniantes, les nadirs et les délais de récupération des lignées cellulaires sont renseignés pour chacune et correspondent à un traitement en monothérapie à dose usuelle. Les associations ont un effet synergique sur la myélotoxicité. Voici quelques chimiothérapies pour lesquelles le pourcentage de patients ayant développé une **neutropénie fébrile** est élevé. À noter que les pourcentages les plus faibles sont de 0 à 2 % comme pour le protocole FEC (5-FU, Epirubicine, Cyclophosphamide).

- **Paclitaxel** : 20%,
- **Topotécan** : 28%,
- **Docétaxel** : 33%,
- **Etoposide/Cisplatine** : 54%,
- Protocole **ACE** (Doxorubicine, Cyclophosphamide, Etoposide) : 24-57%,
- Protocole **TAP** (Paclitaxel, Doxorubicine, Cisplatine) : 59%,
- Protocole **A/NCVB** (Doxorubicine ou Mitoxantrone, Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine) : 78%.

Le Sunitinib engendre fréquemment des neutropénies (>50%) mais, comme pour les autres thérapies ciblées, l'évolution fébrile reste très rare. (**Joly-Lobbedez et Thécitox 2011**)

II.2.1.2. Une anémie :

L'anémie est une baisse du taux d'hémoglobine (Hb) dans le sang. L'Hb est contenue dans les globules rouges (appelés hématies ou érythrocytes) et permet de transporter l'oxygène vers tous les organes du corps. Des millions d'érythrocytes sont produits chaque jour pour remplacer ceux qui sont normalement détruits. Ils sont fabriqués par la moelle osseuse et nécessitent différents éléments apportés par l'alimentation : le fer, la vitamine B12 et la vitamine B9 (ou folates) (**Carol, 2017**).

La prévalence du syndrome anémique est de 50% en moyenne pour un patient traité pour son cancer mais elle augmente à 65% (30 à 90%) en cas de prise en charge par la chimiothérapie. Cliniquement, l'anémie provoque une asthénie associant vertiges, pâleur, dyspnée, tachycardie, angor, palpitation, dépression, baisse de la conscience et de la libido. Une étude réalisée en 2013 à Barcelone rapporte que la fatigue ressentie par le patient est corrélée à la chute du taux de globules rouges et au traitement par chimiothérapie entre autres (**Poirot, 2014**)

Le diagnostic d'anémie est posé lorsque le taux d'Hb est inférieur à ces valeurs seuils : 13 g/dl chez l'homme adulte ; 12 g/dl chez la femme adulte. De nombreuses étiologies de l'anémie chez un patient atteint d'un cancer sont possibles, celles liées au cancer lui-même (syndrome hémorragique, envahissement médullaire métastatique, syndrome hémolytique) ou à des carences nutritionnelles (carence vitaminique). Mais parmi les causes les plus fréquentes, on retrouve la carence martiale (carence en fer) et l'anémie induite par la chimiothérapie. (**Carol, 2017**).

Le traitement anticancéreux agit sur les précurseurs médullaires des érythrocytes qui possèdent un renouvellement cellulaire élevé. Les érythrocytes ont une demi-vie plus longue (120 jours) que les autres éléments du sang, ils seront moins affectés par la chimiothérapie. L'anémie n'apparaît qu'après une accumulation de doses de plusieurs cures. La toxicité est

inconstante et varie suivant les individus, les médicaments utilisés, les doses et le nombre de cures. L'anémie est en général normocytaire (érythrocytes de taille normale), parfois macrocytaire (c'est le cas du Cisplatine). Elle est normochrome ou hypochrome (taux d'Hb diminué) avec un taux de réticulocytes (érythrocytes immatures) bas et une mauvaise utilisation du fer (diminution du fer sérique et de la saturation de la transferrine, malgré un taux normal de ferritine) (Carol, 2017).

❖ Facteurs de risque

D'autres mécanismes peuvent renforcer l'anémie chimio-induite :

- Une anémie de maladie chronique,
- Des hémorragies discrètes,
- Un envahissement médullaire métastatique,
- Un syndrome hémolytique,
- Un syndrome de coagulation intravasculaire ou CIVD (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée),
- Une anémie inflammatoire,
- La chirurgie oncologique : hémodilution, hémorragie, inflammation,
- La radiothérapie associée à la chimiothérapie,
- Une carence en Fer, en folates, en vitamine B12 ou une carence nutritionnelle. (Daly-Schweitzer, 2008)

❖ Molécules en cause

Les sels de Platine sont fortement anémiants. Le Sunitinib, le Sorafénib et l'Everolimus provoquent une anémie dans plus de 50% des cas. Une méta-analyse a démontré que l'utilisation des thérapies ciblées en monothérapie augmentait le risque d'anémie.

II.2.1.3. Thrombopénie :

Une diminution du nombre de plaquettes (appelées thrombocytes) est observée au cours d'un traitement par chimiothérapie. On parle de thrombopénie lorsque ce nombre est inférieur à 150 G/L (quel que soit l'âge). Les thrombocytes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase. Ils permettent l'arrêt des saignements lors de lésions vasculaires. Deux mécanismes sont à l'origine de la chute des thrombocytes. Elle est due à la toxicité cumulative des anticancéreux sur la lignée mégacaryocytaire, mais aussi à certains anticancéreux qui provoquent des thrombopénies non cumulatives par toxicité spécifique sur les thrombocytes. La baisse est plus tardive que pour les PNN. Elle se fait dans la 2ème à 4ème semaine après la cure de chimiothérapie. Le retour à la normale est lent et peut aller jusqu'à la 6ème semaine. (Carol, 2017).

Le risque majeur de la thrombopénie est l'hémorragie, non corrélée au taux de plaquettes mais devenant importante lorsque la thrombopénie chute sous 30 G/L. Ce risque est également majoré en cas de fièvre, de méningite ou chez les enfants. Cliniquement, des épistaxis, ecchymoses, purpura, métrorragies, hématuries ou hémorragies digestives ou du fond de l'œil peuvent être constatés. Les grades de toxicité définis par l'OMS selon le tableau ci-dessous. (Daly-Schweitzer, 2008 ; Madelaine *et al*, 2008)

Tableau 12 : Grades de thrombopénie selon l'OMS

Grade OMS	Taux plaquettes (G/L)
1	75 à 99
2	50 à 75
3	25 à 50
4	< 25

❖ Facteurs de risque

D'autres causes de **thrombopénie** chez le patient atteint d'un cancer peuvent aggraver la toxicité causée par la chimiothérapie :

- La **séquestration splénique** en cas de splénomégalie tumorale,
- Une **thrombocytopénie auto-immune**,
- L'existence d'une **CIVD**.

Le **risque hémorragique** est quant à lui augmenté en cas de :

- Thrombopathie,
- Traitement anticoagulant,
- Anomalies des facteurs de la coagulation,
- Chimiothérapie intensive.

❖ Molécules en cause

Les cytotoxiques les plus thrombopéniants sont :

- Les Nitroso-urées, la Mitomycine C et le Témzolomide,
- Le Carboplatine, le Gemcitabine et le Topotécane,
- Le Busulfan et le Cyclophosphamide à fortes doses,
- Le Melphalan en traitement continu ou à fortes doses.

La Gemcitabine provoque des thrombopénies non cumulatives par atteinte spécifique de la lignée mégacaryocytaire.

Une thrombopénie est à noter dans 30% des cas lors d'un traitement par Sorafénib ou Sunitinib.

II.2.2. Toxicité digestive

II.2.2.1. Nausée et vomissement :

Les nausées ou envie de vomir sont commandées par le système nerveux végétatif et s'accompagnent d'une impression d'avoir l'estomac plein, des sueurs, d'une pâleur et d'une tachycardie. Un état nauséux intense ou persistant est plus désagréable que des vomissements périodiques.

Le **vomissement** se définit comme l'expulsion active du contenu de l'estomac voire de la partie haute de l'intestin grêle par la bouche. Il s'agit d'un réflexe faisant intervenir les muscles respiratoires et abdominaux.

Les Nausées et Vomissements Chimio-Induits (**NVCI**) représentent un effet indésirable important pouvant influencer la poursuite du traitement : refus du patient, fatigue, troubles hydroélectriques, déshydratation, hospitalisation...

Les NVCI constituent un mécanisme de protection dirigé par le système nerveux central (SNC), ayant pour but d'éliminer immédiatement des substances potentiellement toxiques pour l'organisme. (**Carol, 2017**).

❖ On trouve trois catégories de NVCI :

- **Immédiats.** Ils surviennent dans les 24 heures après le début de la chimiothérapie.
- **Retardés.** Au-delà des 24 premières heures, ils sont moins intenses mais peuvent durer plusieurs jours.
- **Anticipés.** Déclenchés par des stimuli visuels ou olfactifs à l'arrivée sur les lieux de la chimiothérapie après plusieurs cures, leur intensité est fonction de l'intensité des vomissements immédiats. (**Tubiana, 2011**)

Le vomissement est déclenché par le centre du vomissement situé dans le mésencéphale. Il est supposé que les anticancéreux agissent sur différents sites, sans que le mécanisme n'ait été clairement identifié. Au niveau intestinal, la toxicité sur les cellules entérochromaffines entraîne la libération de la sérotonine. Ce neurostimulateur va alors activer des chémorécepteurs centraux et périphériques entraînant le réflexe de vomissement. Les récepteurs centraux sont situés au niveau du plancher du 4ème ventricule (le Chémorécepteur Trigger Zone (CTZ)) et les périphériques sont principalement gastro-intestinaux ainsi que vestibulaires, corticaux, olfactifs et gustatifs. La CTZ envoie des messages au centre du vomissement lequel provoque une stimulation du système végétatif et ainsi le réflexe de vomissement. (**Durand et al, 2009**)

Les nausées sont classées selon la NCI du grade 1 au grade 3. Le 1 correspond à une perte d'appétit sans changement des habitudes alimentaires et le grade 3 à un apport calorique oral ou une hydratation insuffisante. (Even et Pecuchet, 2011)

Tableau 13 : Les grades des NVCI selon l'OMS (Carol, 2017).

<i>Grades de l'OMS</i>	<i>Signes cliniques</i>
Grade 1	Nausées
Grade 2	Vomissements transitoires
Grade 3	Vomissements requérant un traitement
Grade 4	Vomissements incoercibles

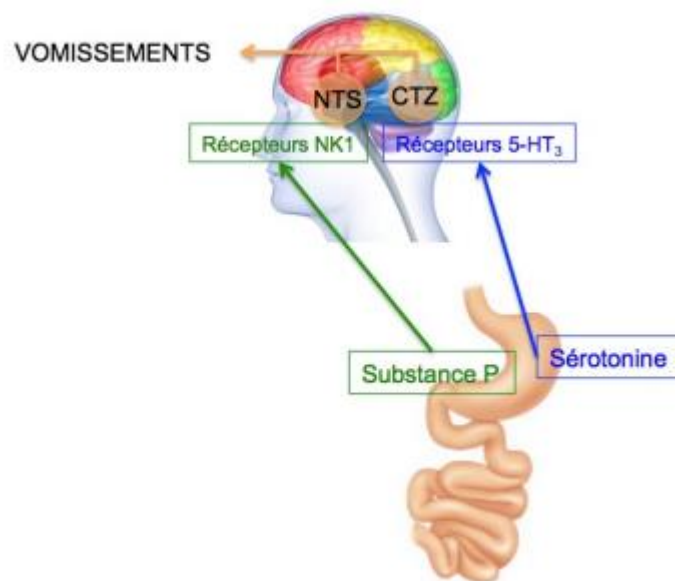


Figure 9 : Les différents mécanismes d'action des NVCI (Carol, 2017).

❖ **Facteurs de risque** : Les facteurs de risques individuels reconnus sont :

- Le sexe **féminin**,
- Les sujets **jeunes** (< 50 ans),
- **L'anxiété**,
- Les antécédents de **vomissements pendant la grossesse**,
- Le **mal des transports**,
- Les **dégouts alimentaires** avant le traitement,
- Les **antécédents** de vomissements chimio-induits,
- Les cancers Oto-Rhino-Laryngés (**ORL**) ou de l'**œsophage**.
- A l'inverse, les alcooliques chroniques sont moins susceptibles aux vomissements.

Les facteurs liés à la chimiothérapie sont liés :

- Au pouvoir émétisant intrinsèque de la chimiothérapie. On parle de molécules plus ou moins émétisantes.
 - Au **fort dosage**.
 - Au **mode d'administration**. Les perfusions continues sont plus émétisantes que les bolus.
 - Le moment de l'administration influence la sensibilité émétique.
 - Aux **facteurs environnementaux**. La qualité de l'accueil, de l'information, le type d'hospitalisation, le transport, les activités de détente, l'entourage familial, les conseils nutritionnels influencent les NVCI.
- ❖ Au traitement concomitant par la radiothérapie. (Durand et al, 2009)

Molécules en cause

Tableau 14 : Évaluation du risque émétisant des produits de chimiothérapie (Carol, 2017).

Niveau de risque émétisant	Chimiothérapie	Produits de chimiothérapie
Haut (> 90% des cures)	Fortement émétisante	<i>Carmustine (> 250 mg/m²), Cisplatine (> 50 mg/m²), Cyclophosphamide (> 1500 mg/m²), Dacarbazine, Streptozocine, Méchloréthamine, Lomustine.</i>
Modéré (entre 30% et 90%)	Moyennement émétisante	<i>Carboplatine, Carmustine (< 250 mg/m²), Cisplatine (< 50 mg/m²), Cyclophosphamide (< 1500 mg/m²), Cytarabine (> 1 g/m²), Doxorubicine (> 20 mg/m²), Epirubicine, Ifosfamide, Irinotécan, Procarbazine, Méthotrexate (> 250 mg/m²), Dactinomycine, Mitoxantrone, Melphalan (IV)</i>
Faible (entre 10 et 30%)	Faiblement émétisante	<i>Asparaginase, Cytarabine (< 1 g/m²), Docétaxel, Etoposide, Fluorouracile (< 1000 mg/m²), Gemcitabine, Mitomycine C, Paclitaxel, Topotécan, Thiotépa, Méthotrexate (50-250 mg/m²), Doxorubicine (< 20 mg/m²)</i>
Minimal (< 10%)	Risque émétisant minimal	<i>Bléomycine, Busulfan, Fludarabine, Hydroxyurée, Méthotrexate (< 50 mg/m²), Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine, Melphalan (oral), Chlorambucil, Cladribine.</i>

II.2.2.2. Diarrhée

La chimiothérapie anticancéreuse peut induire une diarrhée. Les **diarrhées** se caractérisent par une augmentation de plus de deux selles par jour par rapport au nombre de selles émises avant la chimiothérapie.

On distingue les **diarrhées précoces**, qui surviennent durant la perfusion de produits cytotoxiques et sont prévenues par des injections d'atropine, et les **diarrhées retardées**. Ces dernières apparaissent 4 à 10 jours après le traitement. Le mécanisme est principalement sécrétoire. Aucun traitement préventif de la diarrhée tardive n'a fait la preuve de son efficacité (Vidal, 2017).

Les anticancéreux touchent les cellules de la muqueuse gastro-intestinale ayant un renouvellement cellulaire rapide. Les diarrhées peuvent provenir :

- d'une stimulation du péristaltisme (c'est le cas du Cisplatine),

- de la toxicité muqueuse directe des produits (c'est le cas du Fluorouracile et du Méthotrexate).

La diarrhée a pour conséquence une réduction de l'absorption intestinale et une sécrétion excessive d'eau et d'électrolytes. Les grades de toxicité sont définis par l'OMS :

Tableau 15 : Les grades de la diarrhée chimio-induite selon l'OMS (Carol, 2017).

<i>Grades de l'OMS</i>	<i>Signes cliniques</i>
Grade 1	Diarrhée passagère < 2 jours
Grade 2	Diarrhée tolérable > 2 jours
Grade 3	Diarrhée intolérable nécessitant un traitement
Grade 4	Diarrhée hémorragique et déshydratation

❖ Facteurs de risque

La fréquence de la diarrhée n'est pas prévisible : elle dépend des facteurs individuels du patient et de la chimiothérapie (molécules, schéma, doses).

❖ Molécules en cause

Certaines molécules ont été identifiées comme les plus à risque : le 5-Fluoro-Uracile et ses prodrogues : la Capécitabine et le Tégafur-Uracile, l'Oxaliplatine et des inhibiteurs de topoisomérasés : l'Irinotécan et le Topotécan.

La diarrhée est plus fréquente avec les thérapies ciblées mais rarement sévère. Le Lapatinib, le Temsirolimus, le Sorafénib, le Sunitinib, le Pazotinib, l'Imatinib et l'Ipilimumab entraînent des diarrhées dans 10 à 50% des cas. Le Cetuximab, l'Erlotinib, le Gefitinib et l'Imatinib entraînent des diarrhées dans moins de 10% des cas. (Joly-Lobbedez et Thécitox 2011)

II.2.2.3. Constipation

La constipation associe un ralentissement du transit et une déshydratation des selles dont le poids sec est supérieur à 22% du poids total. Cliniquement, la personne constipée va à la selle moins de 3 fois par semaine. Le patient peut se plaindre également de plénitude, de distension abdominale, de flatulence, de nausées et de douleur. Physiologiquement, la constipation existe quand les résidus alimentaires progressent mal dans le gros intestin ou ne sont pas évacués dans l'intestin terminal. Les grades de toxicité selon le National Institut of Health s'échelonne à partir de symptômes occasionnels ou intermittents nécessitant l'utilisation occasionnelle de laxatif (Grade1) à des conséquences mettant en jeu le pronostic vital : fécalome, obstruction intestinale, mégacolon toxique (Grade 4). (Poirot, 2014).

❖ Molécules en cause

Les molécules responsables sont peu nombreuses, on retrouve les alcaloïdes de la Pervenche ; Vinblastine, Vincristine et Vinorelbine ainsi que des immunomodulateurs : le Thalidomide et le Lénalidomide. **(Joly-Lobbedez et Thécitox 2011)**

II.2.3. Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères

II.2.3.1. Alopécie

L'alopécie est une toxicité impressionnante et extrêmement fréquente. Elle correspond à une chute partielle ou complète des cheveux et, parfois, des poils (sourcils, cils, barbe, poils des aisselles, du pubis, etc.).

Sans gravité, elle a de fortes répercussions psychologiques. L'alopécie semble affecter davantage les femmes que les hommes qui la considèrent comme un élément plus spectaculaire que grave. L'alopécie n'est pas liée à l'efficacité du traitement ou à la gravité de la maladie. Les cellules des follicules pileux se multiplient toutes les 12 à 24 heures. Environ 95% des follicules pileux sont en phase de croissance. **(Carol, 2017)**.

Les médicaments de chimiothérapie s'attaquent notamment aux cellules souches de la matrice pileuse. Ils entraînent une fragilisation des cheveux qui se cassent sous l'effet d'une simple pression. La chimiothérapie peut entraîner un éclaircissement des poils et de la chevelure jusqu'à la chute partielle ou totale des poils de tout le corps et du visage et en particulier, des cheveux.

La chute commence généralement 2 à 3 semaines après le début du traitement. Elle peut être brutale ou espacée suivant le type de molécules utilisées, les doses administrées, le nombre de cures de chimiothérapie, la qualité du cheveu et de l'âge du patient.

Les autres poils (sourcils et cils, les zones de barbe, les poils pubiens et axillaires) tombent habituellement un peu après les cheveux. Ils possèdent moins de follicules pileux en phase active de division, l'alopécie survient alors plus tardivement (3 à 6 mois après le début du traitement) **(Daly-Schveitzer, 2008)**

La cotation de l'OMS classe les grades de toxicité du grade 1 (perte de cheveux) au grade 4 (alopécie irréversible), en passant par le grade 2 (alopécie modérée en plaque) et le grade 3 (alopécie complète mais réversible), alors que le NCI différencie deux cas : le grade 1 avec une perte de cheveux légère ou inégale inférieure à 50% et le grade 2 correspondant à une perte de cheveux de plus de 50% avec impact psychologique.

Tableau 16 : Risque de survenue d'alopécie selon la chimiothérapie utilisée (**Even et Pecuchet, 2011**)

Cotation OMS	Chimiothérapie	Produits de chimiothérapie
G3	Alopécie complète réversible	Cyclophosphamide, Daunorubicine, Docétaxel, Doxorubicine, Epirubicine, Etoposide, Ifosfamide, Irinotécan, Paclitaxel, Thiotépa, Topotécan, Vinorelbine.
G2	Alopécie modérée en plaque	Bléomycine, Capécitabine, Doxorubicine liposomale, 5-FU, Fotémustine, Méthotrexate, Mitoxantrone, Raltitrexed, Tégafur-Uracile, Témzolomide, Vincristine, Vindésine, Vinflunine.
G1	Perte de cheveux	Altrétamine, Carboplatine, Gemcitabine, Lomustine, Mitomycine C, Oxaliplatine, Pemetrexed, Procarbazine, Streptozocine, Trabectédine, Vinblastine.
G0	Sans changement	Cisplatine.
Note : Agents alopeciantes principaux		

❖ Facteurs de risque

Par nature, certaines personnes ont des cheveux plus résistants notamment s'ils n'ont pas trop été agressés par des soins ou des manipulations ou s'ils sont courts. La résistance décroît avec l'âge du patient. D'un autre côté, le port d'un casque réfrigéré pendant l'administration de la chimiothérapie peut parfois limiter la chute. Mais le principal risque est l'utilisation d'anticancéreux alopeciantes.

Ainsi, les facteurs de risque liés à l'administration sont :

- La voie. La voie orale et les formes liposomales en IV semblent moins alopeciantes.
- La dose. Les fortes doses augmentent la toxicité.
- Le schéma d'administration. Les perfusions hebdomadaires sont moins alopeciantes que les schémas intermittents ou les associations qui augmentent la sévérité de la perte.
- Les molécules utilisées. (**Madelaine et al, 2008, INCa, 2009**)

Molécules en cause

Le **Sorafénib** est un alopeciant réversible. Les cytotoxiques alopeciantes seront présentés dans le tableau suivant. On retiendra les Taxanes, le Cyclophosphamide, l'Etoposide et les Anthracyclines comme principaux alopeciantes. (**Joly-Lobbedez et Thécitox 2011**)

II.2.3.2. Mucite et autres problèmes buccaux

La mucite buccale ou gastro-intestinale est une **inflammation douloureuse** de l'épithélium, de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent évoluant vers l'ulcération. Les autres troubles buccaux sont les **aphtoses**, la sécheresse buccale ou **xérostomie**, les **gingivostomatites**, les **hémorragies** et les **infections**.

L'aphtose est diagnostiquée quand la muqueuse de la bouche est couverte de petites lésions ulcéreuses. Si ces lésions sont diffuses, il s'agit d'une stomatite ou mucite de la bouche.

On estime qu'il y a 40% d'incidence de la mucite chez les patients traités par chimiothérapie. Ses conséquences sont notables : douleur en premier lieu, modification de l'appétit et du goût, déshydratation et malnutrition. Elles sont également la porte d'entrée aux infections. Ainsi, la chimiothérapie agit à la fois par un effet toxique direct sur la muqueuse ou indirect si le patient est immunodéprimé. Ces effets indésirables peuvent encore une fois entraîner le désir de report ou d'arrêt des cures pour le patient voire par l'oncologue au vu de l'état de santé de son patient.

Les mucites apparaissent sous la forme ulcérateuse 7 à 14 jours après la cure et peuvent durer quelques semaines, le rythme de renouvellement muqueux étant compris entre 9 et 15 jours. Sont touchés la muqueuse labiale, les surfaces buccales, le plancher de la langue et du palais. Les manifestations cliniques passent d'un érythème avec des lésions aphtoïdes (Grade 1 de l'OMS) à une ulcération douloureuse avec œdèmes et alimentation solide possible (Grade 2) puis à des lésions multiples où seule l'alimentation liquide est possible (grade 3) pour finir avec des ulcérations sévères où seule l'alimentation parentérale est envisageable (Grade 4). Une dysphagie, c'est-à-dire des difficultés à s'alimenter, et des douleurs de degrés variables sont toujours associés. La sécheresse buccale est due à la toxicité sur les glandes salivaires. Les infections sont causées par des bactéries ou champignons opportunistes s'installant chez le patient neutropénique. (**Madelaine et al, 2008**)

❖ Facteurs de risque

Les facteurs de risque liés au patient sont :

- L'âge jeune ou au contraire avancé,
- Un état nutritionnel dégradé,
- L'état dentaire (prothèses abimées, maladie parodontale, ...) et une mauvaise hygiène bucco-dentaire,
- Les cancers hématologiques myélosuppresseurs,
- Les soins bucco-dentaires au cours du traitement,
- Le nombre de neutrophiles bas avant traitement,
- Les médicaments associés anticholinergiques favorisant la xérostomie (opiacés, antihistaminiques, antidépresseurs tricycliques, ...)

Les facteurs liés aux anticancéreux sont :

- La dose,
- Le schéma d'administration. Les perfusions continues ou l'association à la radiothérapie favorisent les mucites,
- La nature de l'anticancéreux utilisé.

❖ Anticancéreux utilisés

La plupart des traitements sont potentiellement toxiques pour la muqueuse buccale.

Les **cytotoxiques** les plus couramment cités sont de la famille des alkylants (Busulfan, Cyclophosphamide, Thiotépa, Procarbazine), des anthracyclines (Doxo-, Epi- et Daunorubicine), des antimétabolites (5-FU et Méthotrexate), des alcaloïdes de la Pervenue (Vinblastine et Vincristine) ainsi que le Paclitaxel, la Bléomycine, l'Actinomycine et la Mitomycine.

Certains agents chimiothérapeutiques tels que le Méthotrexate et l'Etoposide peuvent également être sécrétés dans la salive, ce qui conduit à un risque accru de mucite directe. Les **thérapies ciblées** en cause sont le Sorafénib, le Bevacizumab, le Panitumumab, l'Everolimus et le Temozolomide. (**Joly-Lobbedez et Thécitox, 2011**)

II.2.3.3. Troubles cutanés

❖ Xérose

La **sécheresse** de la peau est très fréquente. Cliniquement, la peau est fendillée et sujette à des démangeaisons. La xérose évolue tout au long du traitement et peut aboutir à un eczéma. Les personnes les plus sensibles sont les personnes âgées, les personnes atopiques, les personnes avec une xérose préexistante ou traitées antérieurement par chimiothérapie. Les cytotoxiques rendent en général la peau plus fine et plus sèche. Les thérapies ciblées chez qui la toxicité est plus marquée et évolue très souvent en eczéma sont des inhibiteurs de TK: Cetuximab, Erlotinib, Gefitinib, Lapatinib, Panitumumab, Pazopanib, Sunitinib, Sorafénib et des inhibiteurs de la voie mTOR : Temozolomide et Everolimus. La Capécitabine provoque fréquemment des fissures. (**Daly-Schweitzer, 2008 ; Pierard et al, 2007**)

❖ Prurit et urticaire

Le **prurit** est une **démangeaison désagréable** de la peau qui conduit à gratter. Localisé ou diffus, son ressenti est subjectif. La xérose favorise le prurit. Il peut évoluer en **urticaire** si le patient présente une **hypersensibilité** à un médicament. Le tableau est plus spectaculaire : œdème, urticaire et érythème, habituellement transitoires et localisés à la zone d'administration mais pouvant se généraliser avec hypotension et tachycardie et demander une prise en charge en urgence.

Toutes les classes utilisées en chimiothérapie sont susceptibles d'entraîner l'apparition d'un **prurit** puisqu'elles assèchent la peau. Les médicaments les **plus allergisants** sont le Doxorubicine, la Daunorubicine, la Cytarabine, la L-Asparaginase, la **Paclitaxel**, le Cisplatine,

le Carboplatine et le Cyclophosphamide. Les thérapies ciblées déclenchent très souvent des éruptions prurigineuses acnéiformes. (Daly-Schweitzer, 2008 ; Pierard *et al*, 2007)

❖ Eruption acnéiforme et autres éruptions

Il s'agit d'une **éruption papulo-pustuleuse** monomorphe associée à un **érythème** sec, à un **prurit** et à un **inconfort** cutané. Elle touche les zones séborrhéiques du visage, du haut du tronc et du cuir chevelu. Apparaissant précocement dans les 10 jours suivant le début du traitement, elle touche 50 à 80% voire 60 à 100 % des patients traités par les molécules concernées et est prédictive de l'efficacité de celles-ci. Son évolution est favorable : elle régresse en 4 à 6 semaines sans interrompre ni modifier le traitement et est réversible à l'arrêt. Les **inhibiteurs du récepteur de l'EGF** ont tous cette toxicité cutanée : Cetuximab, Erlotinib, Gefitinib, Panitumumab ainsi qu'un anti-HER2 : le **Lapatinib**. Des éruptions folliculaires peuvent apparaître avec des **cytostatiques** comme la **Daunorubicine**. Le **Sorafénib** peut entraîner le développement de kystes sur le visage. (Poirot, 2014)

❖ Syndrome Main-Pied

Appelé également érythrodysesthésie palmo-plantaire, il se présente sous la forme d'un érythème douloureux localisé sur la plante des pieds ou la paume des mains, souvent précédé de paresthésie et évoluant en quelques jours en une douleur à type de brûlure. Paresthésie et sensation de brûlure sont caractéristiques de la toxicité des cytotoxiques.

Le Syndrome Main-Pied (SMP) est symétrique, touche plus les mains que les pieds, associe souvent une hyperkératose et parfois des bulles avec la Cytarabine et le Cyclophosphamide. Décollements, bulles et hyperkératose sont typiques des thérapies ciblées. Relativement fréquent (6 à 64%), il apparaît au cours des deux premiers cycles de chimiothérapie et est réversible en 2 à 3 semaines sans séquelles avec la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement. La ré-épithélialisation complète se fait en 4 à 8 semaines. Les grades de l'OMS sont les suivants : dysesthésie et paresthésie puis douleur et/ou érythème puis érythème douloureux et enfin desquamation, douleur intense et ulcération. Il est important de différencier le SMP dû aux cytotoxiques avec des paresthésies et zones luisantes ou aux thérapies ciblées avec zones d'hyperkératose et des décollements. (Poirot, 2014)

❖ Hyperpigmentation

La couleur de la peau peut être modifiée de différentes façons en fonction du cytotoxique utilisé. L'hyperpigmentation reste localisée à la peau ou se généralise au contraire en touchant cheveux, muqueuses, dents et ongles. Le 5-FU provoque une hyperpigmentation brune en

macules due à une surcharge de mélanine dans les kératinocytes. Les Anthracyclines et l'Hydroxyurée induisent de larges lignes blanches transversales sur les ongles (mélanonychie). Le Cyclophosphamide et le Busulfan entraînent des hyperpigmentations diffuses : ongles, dents, muqueuses, paumes des mains et plantes des pieds. La Bléomycine entraîne une hyperpigmentation particulière formée sur les zones du corps soumises à des pressions. Ces anomalies disparaissent lentement à l'arrêt du traitement. (**Daly-Schveitzer, 2008 ; Pierard et al, 2007**)

❖ Photosensibilisation

L'exposition au soleil pendant le traitement favorise l'hyperréactivité cutanée de la chimiothérapie. Elle peut conduire à accélérer les processus de tous les effets indésirables touchant la peau, surtout l'hyperpigmentation. Les anticancéreux les plus photosensibilisants sont le Méthotrexate, le 5-FU, certains Vinca-alcaloïdes et certains ITK. (**Poirot, 2014**)

II.2.3.4. Troubles unguéaux

Les phanères (ongles et cheveux) sont des tissus à renouvellement rapide. En règle générale, les ongles sont souvent **fragilisés et cassants** pendant le traitement.

La toxicité unguéale se traduit par différents mécanismes : l'hyperpigmentation à bandes longitudinales ou transversales ou à noircissement complet, la leuconychie (décoloration des ongles), le retard de croissance unguéal, la réduction de la tablette (partie dure et colorée) ou de la lunule (partie blanche) de l'ongle et les inflammations péri-unguéales ou paronychies. L'**onycholyse** associe retard de croissance et réduction de la tablette et de la lunule. La toxicité au niveau de la matrice se traduit par une activation des mélanocytes de la tablette entraînant soit des troubles pigmentaires soit une leuconychie. La toxicité sur le lit de l'ongle (épithélium fin sous celui-ci) entraîne un décollement ou une onycholyse.

Enfin, l'action toxique sur le repli dorsal de la tablette entraîne des paronychies. L'atteinte apparaît après quelques semaines de traitement et est réversible. Les onychopathies n'ont pas de répercussion directe sur l'état général du patient et ne nécessitent que très rarement l'arrêt ou le report des cures. Cependant, elles altèrent la qualité de vie du patient. (**Frances, 2008**)

❖ Facteurs de risque

Ce sont surtout les **taxanes**, Docétaxel et Paclitaxel, et les **anthracyclines** (Doxorubicine et Epirubicine) qui sont responsables des onycholyses. L'Estramustine exerce aussi une toxicité unguéale. Les agents responsables de l'hyperpigmentation sont nombreux : Busulfan, Cisplatine, Cyclophosphamide, Bléomycine, Dacarbazine, Doxorubicine, Daunorubicine,

Etoposide, 5-Fu, Hydroxyurée, Méthotrexate. La paronychie est un effet indésirable associé aux thérapies ciblées qui suivent : Cetuximab, Erlotinib, Gefitinib et Lapatinib. **(Poirot, 2014)**

II.2.4. Toxicité organique spécifique

II.2.4.1 Toxicité cardiaque :

La survenue d'accidents cardiaques pour un patient traité par chimiothérapie est rare et imprévisible.

La prévention et la détection de l'atteinte cardiaque est importante puisque le myocarde est constitué de cellules possédant une faible teneur de renouvellement. Cette propriété a pour conséquence l'apparition d'effets indésirables qui peuvent durer des mois voire des années après l'administration du traitement de chimiothérapie cytotoxique.

La toxicité cardiaque concerne de nombreux produits de chimiothérapie anticancéreuse. Premièrement, la classe thérapeutique la plus à risque est celle des Anthracyclines. La toxicité est de type dose-dépendante, cumulative et le plus souvent, irréversible. Le mécanisme est mal connu. Ces produits anticancéreux engendrent une destruction des cellules du muscle cardiaque entraînant une insuffisance cardiaque sévère avec une altération de la fonction systolique et plus rarement, des troubles du rythme cardiaque. L'apparition d'un essoufflement ou d'un œdème des chevilles peut être un signe d'une insuffisance cardiaque. A partir d'une dose supérieure à 500 mg/m², il apparaît, dans 10 à 50% des cas, des atteintes infracliniques de baisse de la FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche). La toxicité apparaît quelques heures après la cure voire plusieurs années après la fin du traitement. Les facteurs de risque sont l'âge (jeunes enfants et sujets âgés), la dose totale (> 550 mg/m²), des antécédents de coronaropathie. **(Carol, 2017)**

Un deuxième médicament est responsable de troubles cardiaques : Le 5-FU. Il peut être à l'origine, très fréquemment, de troubles du rythme bénins et transitoires et, plus rarement (0,1% des cas), de symptômes pouvant rappeler une angine de poitrine. Ces atteintes sont réversibles à l'arrêt du traitement.

D'autres produits anticancéreux peuvent s'avérer cardiotoxiques lors de polychimiothérapie ou lors de l'utilisation de doses très fortes tels que Paclitaxel, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Cisplatine, Alcaloïdes de la Pervenche, Mitomycine C, Mitoxantrone. Les Alcaloïdes de la pervenche peuvent être responsables de troubles du rythme cardiaque (bradycardies réversibles).

En résumé, la toxicité cardiaque **aigue** est relativement rare. Elle survient dans les heures ou les jours suivant la perfusion et disparaît avant la cure suivante. Elle apparaît, cliniquement, par une arythmie, des troubles de la conduction, une péricardite et une myocardite. La toxicité

cardiaque **chronique** peut être observée d'un mois jusqu'à deux ans après la fin du traitement sous la forme d'une insuffisance cardiaque. Le suivi de la fonction cardiaque se fait par différents examens, avant, pendant et après le traitement : échographie cardiaque, ECG, scintigraphie (Monassier, 2012).

II.2.4.2. Toxicité hépatique

Les médicaments de la chimiothérapie anticancéreuse peuvent atteindre le foie, certains sont métabolisés et éliminés par cette voie métabolique.

La toxicité hépatique **aigüe** se présente sous deux formes :

- une atteinte directe de la molécule ou de ses métabolites sur les cellules hépatiques,
- une atteinte indirecte impliquant une toxicité vasculaire.

La toxicité directe hépatique est exceptionnelle lors des chimiothérapies. L'atteinte du foie est très souvent asymptomatique mais se décèle au niveau biologique. Des altérations du bilan hépatique sont principalement des signes de cytolysé hépatique (élévation des transaminases dues à la Cytarabine) et une cholestase (élévation des γ -GT et des phosphatases alcalines lors d'un traitement par 6- Mercaptopurine). Néanmoins, les causes de la perturbation biologique peuvent être dues à la chimiothérapie, mais aussi au cancer ou à une hépatite associée (hépatite virale par exemple). (Carol, 2017)

La maladie veino-occlusive hépatique correspond à une occlusion des veines sus- et intra-hépatiques. Elle est liée à la toxicité directe de certains anticancéreux pour les cellules endothéliales de ces vaisseaux. Elle conduit à une nécrose centro-lobulaire et ainsi, à un risque de décès. Les molécules responsables sont l'Azathioprine et ses métabolites, la 6-Mercaptopurine, la 6-thioguanine, la Cytarabine et la Dacarbazine. (Carol, 2017)

Enfin, une toxicité hépatique **chronique** survient à distance de la chimiothérapie sous la forme de fibroses post-chimiothérapie avec une persistance d'anomalies du bilan hépatique. Le médicament en cause est la Bléomycine (Monassier, 2012).

II.2.4.3. Toxicité neurologique

Certains produits de chimiothérapie peuvent être responsables d'une toxicité au niveau des nerfs. Cette neurotoxicité se manifeste sous plusieurs formes :

- sur le système nerveux central, on parle de neuropathies centrales,
- sur le système nerveux périphérique, on parle de neuropathies périphériques.

La neurotoxicité d'origine iatrogène devra être différenciée d'une atteinte due à la maladie ou d'une neuropathie antérieure (épilepsie, diabète par exemple).

Les neuropathies centrales regroupent des crises convulsives généralisées (c'est le cas des Alcaloïdes de la pervenche, très épileptogènes), un syndrome cérébelleux (c'est le cas du 5-FU) ou un tableau d'encéphalopathie (confusion mentale, hallucinations, agitation anxieuse, coma).

Les neuropathies périphériques se manifestent par des paresthésies des mains et des pieds, une diminution des réflexes ostéotendineux, des paralysies légères des membres inférieurs, de douleurs mandibulaires. Une atteinte des nerfs crâniens oculaires peut être observée sous la forme d'une diplopie (vision double) ou d'une ophtalmoplégie (paralysie oculomotrice).

Une atteinte des nerfs faciaux entraîne une paralysie faciale. Une atteinte des nerfs autonomes se traduit par des douleurs abdominales, une rétention urinaire, une hypotension orthostatique ou une dysphagie. Une atteinte cochléaire peut provoquer une hypoacousie (diminution de l'audition). Ces atteintes apparaissent le plus souvent après administration de plusieurs cures et régressent lentement mais parfois de façon incomplète à l'arrêt du traitement.

Cette neurotoxicité peut entraîner une adaptation des doses et éventuellement, l'arrêt du traitement. Les molécules responsables sont principalement les Alcaloïdes de la Pervenche, le Cisplatine et les Taxanes. (Carol, 2017)

II.2.4.4. Toxicité pulmonaire

Certains produits de chimiothérapie peuvent entraîner une toxicité pulmonaire. Le mécanisme est mal connu mais il se pourrait que les médicaments provoquent une inflammation dans les cellules pulmonaires et une infection pulmonaire (aggravé chez un patient leucopénique). La chimiothérapie pourrait également entraîner la formation d'un tissu fibreux de type cicatriciel dans les poumons, on parle de fibrose pulmonaire.

Une toux sèche, des essoufflements et une respiration sifflante pourront être retrouvés chez un patient traité par chimiothérapie développant une atteinte pulmonaire. Ces symptômes peuvent survenir au moment du traitement jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Ils sont le plus souvent, irréversibles. La radiographie du thorax permet de poser un diagnostic.

Le principal médicament responsable de cette toxicité est la Bléomycine lorsqu'elle est administrée à forte dose ($> 300 \text{ mg/m}^2$). Elle est cumulative et responsable d'une fibrose pulmonaire chronique. Cette dernière est symptomatique dans 10% des cas et mortelle dans 1% des cas. Une pneumopathie immuno-allergique peut apparaître sous traitement. La survenue de cet effet indésirable impose l'arrêt du traitement et un traitement avec de fortes doses de corticoïdes. Ce médicament cytotoxique impose une surveillance respiratoire régulière. (Carol, 2017)

Le Méthotrexate provoque un processus allergique sous la forme d'infiltrats pulmonaires. Le patient développe un état pseudo-grippal. On retrouve dans le cliché pulmonaire, une image

à type d'infiltrat. Un retour à la normale, sans traitement, se fait en 3 à 4 jours. D'autres produits de chimiothérapie (Busulfan, Mitomycine C, Carmustine) peuvent aussi être responsables de cette toxicité mais elle est toutefois très rare (**Monassier, 2012**).

II.2.4.5. Toxicités rénales et vésicale

Plusieurs produits anticancéreux peuvent affecter le bon fonctionnement des reins. Les reins filtrent et éliminent du corps ces produits et leurs métabolites, pouvant altérer les cellules des reins, des uretères et de la vessie.

La **néphrotoxicité** induite par les cytotoxiques passe par deux mécanismes :

- un effet direct du principe actif ou de ses métabolites sur les cellules rénales,
- un effet indirect impliquant une lyse cellulaire massive due à l'efficacité de la chimiothérapie.

- Ayant un effet direct sur l'organe, la molécule entraîne différents types d'atteinte rénale allant de l'obstruction (calculs, précipitation dans le rein des médicaments), au déficit fonctionnel par déshydratation, et à une atteinte organique secondaire au traitement ou au cancer lui-même. Les médicaments les plus néphrotoxiques sont le Cisplatine, la Mitomycine C, l'Ifosfamide, les Nitroso-urées et le Méthotrexate. Par exemple, le CISPLATINE. La toxicité est pratiquement systématique et apparaît chez 30 % des patients traités avec une seule dose de Cisplatine. Elle est cumulative au-delà de 800 mg/m² (**Monassier, 2012**).

Les signes cliniques montrent une insuffisance rénale rapidement progressive et une tubulopathie (atteinte des tubules rénaux). Cette dernière atteinte se manifeste par une fuite urinaire de magnésium, une hypokaliémie, une hypocalcémie et une fuite rénale de sodium responsable d'hypovolémie et d'hypotension. En prévention, la perfusion de Cisplatine est lente, administrée sur 3 heures. Une réhydratation est prescrite.

La toxicité rénale par effet indirect est liée à un syndrome de lyse tumorale. Il représente un ensemble de troubles qui résultent du relargage massif de produits de la dégradation des cellules tumorales par la chimiothérapie dans la circulation sanguine et qui dépassent les capacités d'épuration des reins. Ce syndrome s'observe dans de nombreuses hémopathies malignes et, rarement dans les tumeurs solides.

Sur le plan biologique, une élévation du taux sanguin d'acide urique (hyperuricémie), du potassium (hyperkaliémie), du phosphore (hyperphosphorémie) associée à une baisse du calcium (hypocalcémie) caractérise ce syndrome de lyse.

Les risques majeurs sont liés à l'hyperkaliémie et à la précipitation tubulaire dans le rein d'acide urique et de phosphates. Ces troubles biologiques peuvent être à l'origine d'une

insuffisance rénale Oligo anurique. En cas d'affection à risque, un traitement curatif est administré allant de l'administration d'urate oxydase à la dialyse rénale.

La **toxicité vésicale** est due à une accumulation de métabolites toxiques d'agents cytotoxiques dans la vessie et est responsable cliniquement d'une cystite hémorragique amicrobienne. Les médicaments responsables de cette toxicité sont le Cyclophosphamide, l'Ifosfamide, la Fludarabine et le Méthotrexate. (Carol, 2017).

II.2.4.6. Le retentissement de la chimiothérapie sur la fertilité

Tout traitement de chimiothérapie est susceptible d'entraîner une diminution de la fertilité. Il est important d'aborder ce point avec l'équipe soignante pour les personnes en âge de procréer car un certain nombre de démarches peuvent être proposées, notamment chez les hommes.

Il est également important d'envisager, dans ce cas, un moyen de contraception efficace afin d'éviter la survenue d'une grossesse pendant toute la durée de la chimiothérapie et durant les mois qui la suivent. (Buecher et Faroux, 2009)

Les agents **ALKYLANTS** sont les plus fréquemment responsables.

- Chez l'homme :

Certains produits cytotoxiques diminuent le nombre de spermatozoïdes. On parle **d'azoospermie**. Elle provoque une diminution de la fertilité voire une stérilité masculine. Cet effet peut être définitif ou temporaire. Il dépend du type de traitement, des doses, de l'âge et de l'état général du patient.

- Chez la femme :

Certains produits cytotoxiques perturbent le cycle menstruel des femmes (cycles irréguliers, aménorrhée). Ces modifications peuvent entraîner des symptômes identiques à ceux de la ménopause (bouffées de chaleur, sécheresse de la peau et des muqueuses, sécheresse vaginale). Chez la femme, la chimiothérapie anticancéreuse est responsable d'une aménorrhée qui pourrait être irréversible dans près de 80% des femmes de plus de 45 ans. Cette irréversibilité est inférieure à 50% chez la femme de moins de 30 ans.

Une grossesse est parfois possible malgré les perturbations du cycle menstruel. Elle est néanmoins contre-indiquée pendant le traitement, car la majorité des produits cytotoxiques sont **foetotoxiques** et risquent d'entraîner des malformations du fœtus. Pendant le traitement, un moyen de contraception est nécessaire. Les grossesses menées après un traitement par chimiothérapie se déroulent normalement en dehors d'une légère augmentation du risque de fausses couches spontanées (Carol, 2017).

II.2.5. Troubles généraux

II.2.5.1 Asthénie

Lors d'une chimiothérapie, le mal-être ressenti provient d'une grande fatigue sans effort particulier ou encore d'un affaiblissement général de l'organisme appelé « asthénie ». Une simple nuit de sommeil ne sera pas suffisante pour récupérer l'énergie perdue. La fatigue est souvent invalidante : des simples activités quotidiennes comme le ménage, la lecture, l'habillage ou la prise de décision deviennent des épreuves pour le patient. Plus gênant encore, la fatigue affecte la capacité à travailler, à se sociabiliser et à profiter de la vie. **(FNCLCC, 2005)**

Les patients croient à tort que la fatigue est normale voire inévitable. Cet effet indésirable doit être pris en charge au même titre que les autres effets indésirables. Avec la douleur, il s'agit de l'effet indésirable le plus fréquent et le moins supportable de la chimiothérapie : 58 % de patients fatigués contre 22% de patients douloureux d'après une étude réalisée en 2000 au Royaume-Uni. La fatigue n'a pourtant jamais été signalée au médecin pour 52% d'entre eux et seul 14% des patients ont reçu un traitement ou des conseils sur la gestion de leur fatigue. Ils étaient 33% à se plaindre d'un manque de prise en charge de ce symptôme **(Poirot, 2014)**.

La fatigue apparaît dans la semaine qui suit la chimiothérapie (3 à 10 jours) puis elle revient à la normale avant la cure suivante (en 2 à 3 semaines). Néanmoins, les patients souffrent d'une fatigue qui s'accumule au fur et à mesure des cures car elle ne disparaît pas totalement avant la cure suivante et devient plus sévère. Elle devient chronique et peut mettre plusieurs mois à disparaître.

Il existe différents mécanismes de fatigue :

- L'action cytotoxique des anticancéreux provoque la destruction des cellules cancéreuses ainsi que les cellules saines de l'organisme. Le corps a un surplus de travail pour restaurer les cellules détruites. Il s'agit d'un épuisement métabolique entraînant une fatigue physique.

- Le traitement provoque des effets indésirables qui fatiguent. L'action de la chimiothérapie sur la moelle osseuse conduit à une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. L'anémie est la principale cause de fatigue physique. La neutropénie rend le malade vulnérable et plus sensible aux infections. Le corps affaibli lutte pour les combattre. Les autres effets indésirables comme les nausées, les vomissements, la diarrhée, la constipation, la douleur sont sources de fatigue physique. Quant à l'alopécie, la toxicité unguéale et la toxicité cutanée, ils touchent la fatigue mentale et morale du patient. **(Carol, 2017)**.

II.2.5.2 Douleurs

La douleur est difficile à définir, c'est une sensation subjective et personnelle. Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur est « une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes » (<http://www.sfetd-douleur.org/definition>)

Les douleurs diffèrent suivant leur origine :

- La douleur nociceptive : la plus fréquente, elle correspond à l'agression ou à la lésion d'un organe ou d'un tissu (type brûlure, piqûre, coup),
- La douleur neuropathique : elle est due à des altérations partielles ou totales du système nerveux (périphérique ou central) (type décharge électrique, perturbation de la sensibilité),
- La douleur psychogène : elle correspond à un dysfonctionnement du système neuropsychique (trouble émotionnel, trouble psychiatrique, hypochondrie).

Suivant la durée de la douleur, on distingue les douleurs aiguës (douleurs récentes et transitoires), des douleurs chroniques (douleurs persistantes supérieures à 3 mois).

Il existe diverses causes à la douleur :

- Le cancer lui-même : la tumeur ou les métastases peuvent comprimer ou envahir un organe voisin et entraîner des douleurs nociceptives. Si la tumeur se forme au niveau d'un nerf, elle peut provoquer des douleurs neuropathiques.
- Le traitement par chimiothérapie : Il a pour but de détruire les cellules qui se divisent rapidement, comme celles des muqueuses, des nerfs. Les nerfs touchés par la chimiothérapie peuvent engendrer des paresthésies, des engourdissements. Une réaction inflammatoire peut se développer au niveau des muqueuses de la bouche et du tube digestif entraînant des douleurs nociceptives (mucite, stomatite).
- Les autres traitements (chirurgie, radiothérapie).
- Les soins et examens médicaux (pose d'une chambre implantable, ponctions, biopsies). (Carol, 2017).

II.2.5.3 Troubles sexuels

Les troubles sexuels touchent tous les patients, quel que soit leur âge, leur vie sexuelle, qu'ils soient célibataires ou en couple. La fréquence estimée des troubles varie de 40 à 100% en fonction des pathologies et de leur prise en charge. Pour le cancer du sein par exemple, 50% des patientes présenteront des troubles sexuels.

Chez l'homme, la chimiothérapie n'altère en principe pas les nerfs et les artères participant à la vie sexuelle (à l'exception de la Vincristine qui de par sa toxicité neurologique est susceptible d'entraîner une éjaculation rétrograde). La fatigue et le choc psychologique peuvent modifier le désir et l'érection pendant un certain temps mais ils reviennent à la normale au bout de quelques semaines. La libido est modifiée pendant et après la chimiothérapie du fait

des différents effets indésirables très éprouvants ressentis (nausées, vomissements, mucite). La modification de l'image corporelle (alopécie, chambre pour cathéter implantable visible) peut empêcher l'homme de se sentir désirable. La chimiothérapie altère rarement la sécrétion de testostérone mais peut diminuer la fertilité par action sur les spermatozoïdes.

Chez la femme, certaines chimiothérapies peuvent réduire le fonctionnement des ovaires de façon définitive ou temporaire selon le type de traitement et l'âge de la patiente, induisant alors une stérilité. Après un ou deux cycles de chimiothérapie, les symptômes d'une ménopause induite peuvent apparaître : bouffées de chaleur, cycle menstruel irrégulier ou absent, sécheresse ou atrophie vaginales. Certaines chimiothérapies irritent les muqueuses et donc le vagin, la mucite vaginale est douloureuse et peut être accompagnée de poussées d'infection comme des mycoses. Comme pour l'homme, la libido est diminuée à cause des effets indésirables et l'image corporelle dégradée peut entraîner un malaise devant le partenaire. À la fin des cures de chimiothérapie, dès que les effets indésirables disparaissent, le désir revient souvent à son niveau habituel. **(Poirot, 2014)**

II.2.5.4 Troubles psychologiques

Le cancer pose de nombreux problèmes psychologiques pour le malade et pour son entourage. L'annonce du cancer est très difficile. Il est compréhensible d'éprouver des difficultés à faire face à une telle épreuve, à assumer tant cette nouvelle a été très longtemps considérée comme celle d'une mort imminente.

Les symptômes observés sont :

Des manifestations anxieuses L'anxiété est une réaction fréquente et habituelle dans une maladie cancéreuse. Elle peut être vécue au moment des examens médicaux, lors de l'annonce du diagnostic, pendant le traitement ou lorsque le cancer récidive. L'anxiété est un mécanisme de défense de l'organisme, elle a pour but d'anticiper les dangers

Les manifestations anxieuses peuvent apparaître sous forme de :

- **Modification du comportement** : de la nervosité, des angoisses.
Pour diminuer les effets de ces symptômes, il est recommandé de pratiquer des exercices de relaxation, de prendre des médicaments ou de suivre des formations de soutien.
- **Panique** : des troubles respiratoires dus à l'anxiété, des troubles cardiaques, des crises de tremblements, des sueurs, des nausées.

La prescription de médicaments anxiolytiques est nécessaire pour aider le patient.

- **Phobies** : des craintes, des peurs, des fuites de certaines situations. Elles touchent surtout les patients qui craignent les soins, les espaces réduits ou les machines utilisées pour les traitements.

- **Obsessions** : des pensées persistantes, des images, des idées accompagnées de comportements répétitifs. (Carol, 2017).

La prise de médicaments ou une psychothérapie sont alors indispensables pour compenser ces désordres.

Enfin, l'anxiété peut aussi être causée par des médicaments ou par la maladie cancéreuse elle-même.

- **Des manifestations dépressives**

- **La dépression touche environ 25% des individus atteints de cancer.**

- **Des troubles relationnels (irritabilité, conflits)**

- **Des troubles de conduite (refus de traitement)**

- **Des préoccupations corporelles excessives, des difficultés de réinsertion.** (Carol, 2017).

L'entourage du patient, son équipe médicale ou bien lui-même peuvent faire la demande d'un soutien psychologique. Le patient sera adressé à un psychiatre, un psychologue ou un psycho-oncologue. Ces professionnels de santé ont pour rôle de prévenir ou de traiter les répercussions négatives de la maladie cancéreuse sur le patient ou sur son entourage. L'accompagnement se fait avant, pendant, après le traitement du malade et peut se faire individuellement ou en groupe.

Contrairement au psychologue, le psychiatre pourra prescrire des médicaments anxiolytiques ou antidépresseurs.

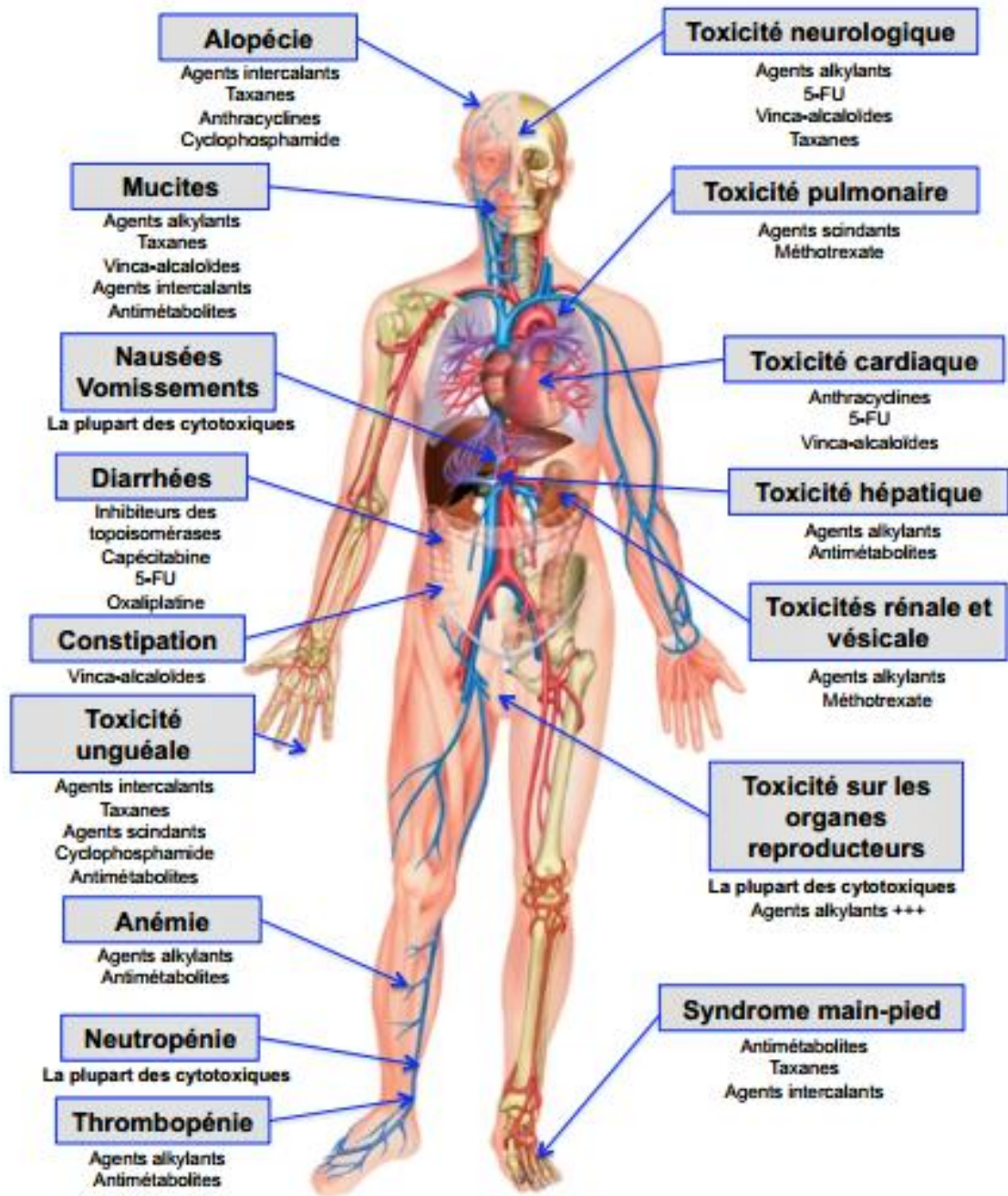


Figure 10 : Schéma récapitulatif des principaux effets indésirables de la chimiothérapie cytotoxique. (Carol, 2017).

Deuxieme partie

Partie pratique

Chapitre I : Matériels et méthodes

I. Matériel et Méthodes

I.1. Présentation de la région d'étude :

La Wilaya d'El Oued est située au Sud-Est de l'Algérie, elle a une superficie de **44 586.80 Km²** (NEGUIA, 2014).

Elle demeure des collectivités administratives les plus étendues du pays. Elle est limitée :

- ❖ Au Nord est par la wilaya de Tebessa ;
- ❖ Au Nord par la wilaya de Khenchela ;
- ❖ Au Nord-Ouest par la wilaya de Biskra ;
- ❖ A l'Ouest par la wilaya de Djelfa ;
- ❖ Au sud et ouest par la wilaya de Ouargla ;
- ❖ A l'est par la Tunisie (NEGUIA, 2014).

La longueur de sa frontière avec la Tunisie est de 300 Kms environ. Elle est couverte par le grand Erg Oriental sur les 2/3 de son territoire (BEKAKRA, 2006).

La configuration du relief se caractérise par deux grands ensembles à savoir :

- Une région de sable qui couvre la totalité du Souf.
- Une région de dépression, la zone des chotts qui est située au Nord de la Wilaya et se prolonge vers l'Est pour rejoindre le chott Djerid en Tunisie.



Figure 11 : Carte géographique de la région d'El-oued (Google Maps, 2021)

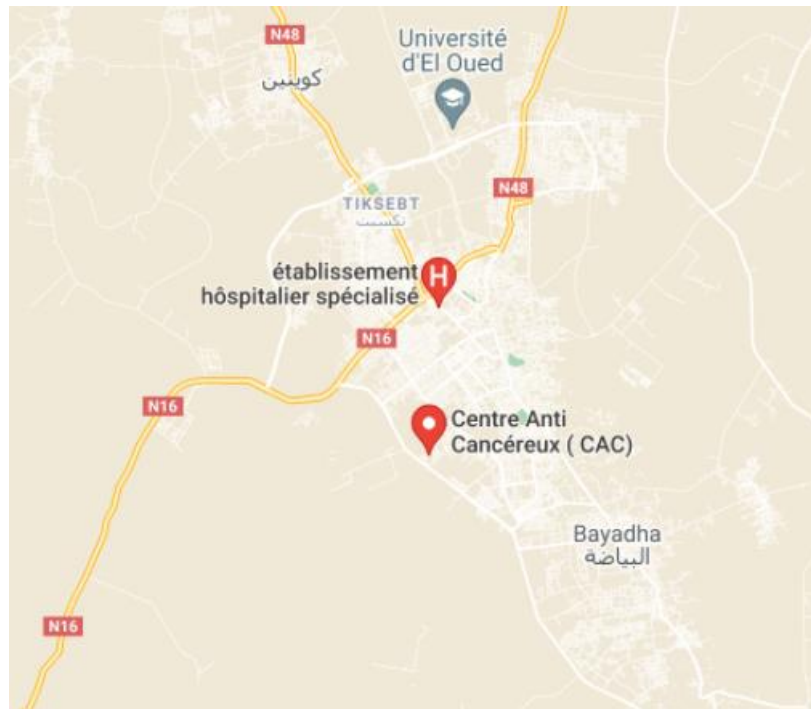


Figure 12 : situation géographique du centre anti cancer d'El-oued

(Google Maps, 2021)

I.2. Fiche technique du centre de lutte contre le cancer Bachir Rezgui-El Oued :

- Capacité de 140 lits.
- Surface 05 hectares.

Arrêté N 102 du 22 juin 2017 portant la création des services et leurs unités de l'EHS : CLCC EL Oued.

Rez de chaussée

- **Service de la radiothérapie**
 - Unité de la Curiothérapie.
 - Unité de la radiothérapie externe : 03 accélérateurs.
- **Imagerie médicale.**
- **Centre de transfusion sanguine.**
- **Pharmacie.**
- **Exploration fonctionnelle de médecine nucléaire.**
- **Locaux de consultation spécialisée externe.**

1^{er} étage

- Service d'oncologie médicale : unité hôpital de jour.
- Service de médecine nucléaire : unité d'hospitalisation.
- Bloc administrative.

2^{ème} étage

- Service radiothérapie : unité d'hospitalisation.
- Service d'oncologie médicale, unité d'hospitalisation.
- Service d'hématologie : unité HDJ – unité d'hospitalisation.
- Bloc pédagogique.

3^{ème} étage

- Bloc opératoire.
- Service chirurgie cancérologique.
- Service d'Anatomie pathologie.
- Service de réanimation anesthésie.

4^{ème} étage

- Laboratoire centrale.



Figure 13 : centre de lutte contre le cancer Bachir Rezgui-El Oued (photo originale).



Figure 14 : Laboratoire centrale. (Photo originale).



Figure 15 : Service d'oncologie médicale : unité hôpital de jour (Photo originale).

I.3. Objectifs de l'étude :

Dans ce sens, nous avons jugé intéressant d'étudier les toxicités de chimiothérapie anticancéreuses. À travers ce travail nous voulons estimer le taux de survenue des effets secondaires indésirables et leur gravité en étudiant différents protocoles de chimiothérapie cytotoxique utilisés dans le traitement des cancers solides chez des patients admis à l'unité de chimiothérapie (hôpital de jour) du centre de lutte contre le cancer d'El Oued entre 2019 et 2021.

I.4. Type de l'étude :

C'est une **étude descriptive** portant sur des patients adultes des deux sexes traités par la chimiothérapie pour des tumeurs malignes au niveau du Centre Anti Cancer d'El Oued.

I.5. Population d'étude :

La population cible est représentée par l'ensemble des patients qui ont été hospitalisés en hôpital de jour (CAC) afin de recevoir périodiquement leur cure de chimiothérapie.

I.6. Critères d'Inclusion :

Tous les patients adultes (plus de 15 ans), des deux sexes traités par chimiothérapie cytotoxique dans le cadre d'un traitement d'un cancer solide.

I.7. Critères de non Inclusion :

- Les cancers hématologiques
- Les enfants.
- Les patients recevant leur première cure de chimiothérapie.

I.8. Cadre spatio-temporel

I.8.1. Durée : L'enquête a été réalisée du 01/03/2021 au 01/06/2021 à raison de 3 matinées par semaine.

I.8.2. Lieu : Centre de lutte contre le cancer Bachir Rezgui-El Oued

I.9. Étude de cas "épidémiologique "

Nous avons repris les dossiers médicaux du service d'oncologie médicale des **100 patients**.

I.10. Recueil de renseignements :

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une **fiche de renseignements** élaborée et remplie par les enquêteurs (**Annexe 01**). Elle fournit des informations sociodémographiques des patients (âge, sexe, profession, région, situation familiale...), des informations relatives à sa maladie (les antécédents médico-chirurgicaux, type de cancer, classification, stade) ainsi que la prise en charge médicale (type de chimiothérapie, le protocole de la chimiothérapie, nombre de séances) et les effets indésirables observés.

Ces informations ont été rassemblées à partir des **dossiers médicaux des patients** avec l'aide du médecin traitant.

Certaines informations manquaient dans certains dossiers comme celles concernant le protocole utilisé, la classification et le stade de la maladie.

I.11. Cotation OMS des toxicités de la chimiothérapie :

VI. COTATION OMS DES EFFETS TOXIQUES AIGUS ET SUBAIGUS DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hématologique (adulte)					
Hémoglobine	> 11g/100 ml > 6,8 mmol/l	9,5-10,9 g/100 ml 5,6-6,7 mmol/l	8,0-9,4 g/100 ml 4,95-5,8 mmol/l	6,5-7,9 g/100 ml 4,0-4,9 mmol/l	< 6,5 g/100 ml < 4,0 mmol/l
Leucocytes (G/l)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-3,9	1,0-1,9	< 1,0
Poly. neutrophiles (G/l)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (G/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Importante
Gastro-intestinal					
Bilirubine	< 1,25 x N	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	> 10 x N
Transaminases	< 1,25 x N	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	> 10 x N
Phosphatases alcalines	< 1,25 x N	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	> 10 x N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleur	Érythème	Ulcération, alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées, vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant un traitement anti- émétique	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Absence	Transitoire < 2 jours	Tolérable > 2 jours	Intolérable demandant traitement	Hémorragies - Déshydratation
Rénal					
Urémie ou créatininémie	< 1,25 x Na	1,26 - 2,5 x Na	2,6 - 5 x Na	5 - 10 x Na	> 10 x Na
Protéinurie	Sans changement	1 + ou < 3 g/l	2-3 + ou 3-10 g/l	4 + ou > 10 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Sans changement	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Anurie
Pulmonaire					
Fièvre	Sans changement Absente	Léger symptôme < 38 °C	Dyspnée d'effort 38 °C - 40 °C	Dyspnée de repos > 40 °C	Repos au lit complet Fièvre avec hypotension
Réaction allergique					
Cutané	Sans changement	Œdème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
	Sans changement	Érythème	Desquamation Vésicules Prurit	Suintement Desquamation Ulcération	Dermatite exfoliative Nécrose appelant une exérèse
Effet alopeciant					
	Sans changement	Perte de cheveux	Alopécie modérée par plaques	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Infection					
Neurotoxicité	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
État de conscience	Vigile	Assouissements	Somnolence < 50 % des heures d'éveil	Somnolence > 50 % des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralysie
Douleur	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
Cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Modérée Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Sévère	Intolérable

Anaes / Service des recommandations professionnelles / septembre 2003

- 78 -

Figure 16 : Cotation OMS des toxicités de la chimiothérapie (Anaes, 2003)

Chapitre II : Résultats et Discussion

II.1. Résultats

Le nombre de dossiers colligés était de 135 dossiers dont seulement 100 sont exploitables. 35 dossiers (soit 25,9%) ne sont pas exploitables pour diverses raisons : absence de renseignement sur le cancer (15 cas), manque de NFS de contrôle (10 cas), radiothérapie concomitante (10 cas).

II.1.1. Profile épidémiologique de la population d'étude :

II.1.1.1. Information sociodémographique :

III.1.1.1. Répartition des patients selon le sexe :

Tableau 17 : Répartition des patients traités par chimiothérapie selon le sexe

Le sexe	Nombre des patients	Pourcentage
Masculin	58	58%
Féminin	42	42%
Total	100	100%

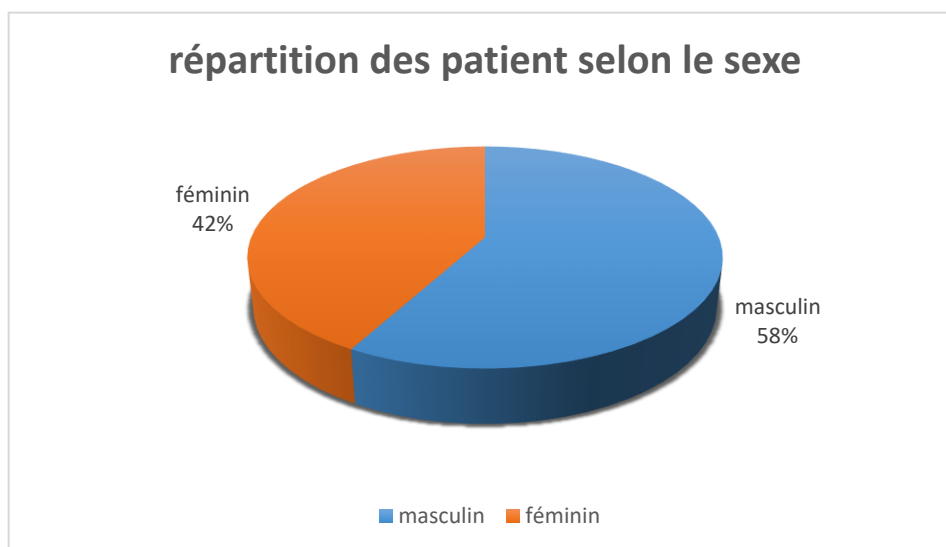


Figure 17 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon le sexe

La population d'étude était constituée de 100 patients dont **42%** de sexe féminin et **58%** de sexe masculin avec une sex-ratio H /F=**1,3**.

III.1.1.2. Répartition des patients selon l'âge

Tableau 18 : Répartition des patients traités par chimiothérapie selon l'âge.

Les tranches d'âge (ans)	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	Total
Nombre de patients	2	12	16	25	22	23	100

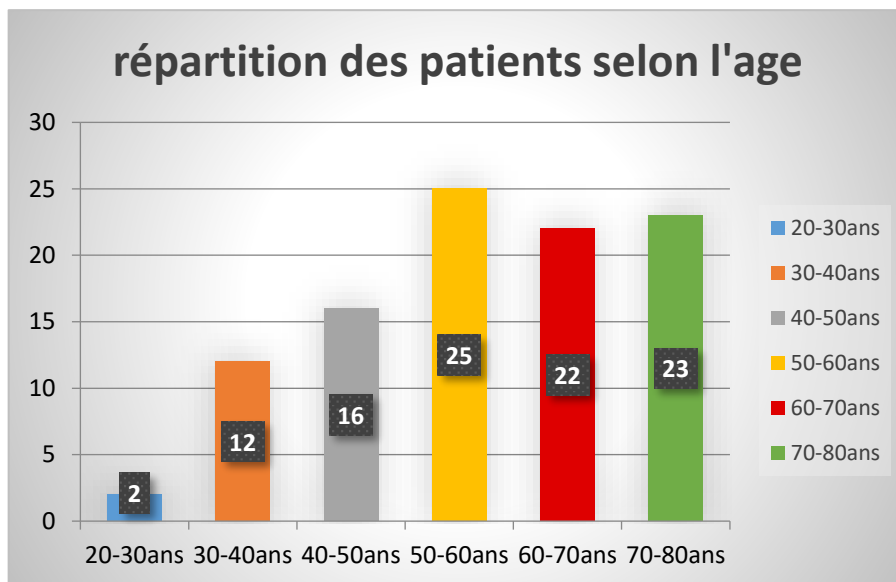


Figure 18 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon l'âge.

La tranche d'âge la plus représentée dans cette étude est celle de **50 à 70 ans** avec **25%**. L'âge moyen était de **57,2** ans.

III.1.1.3. Répartition des patients selon la provenance :

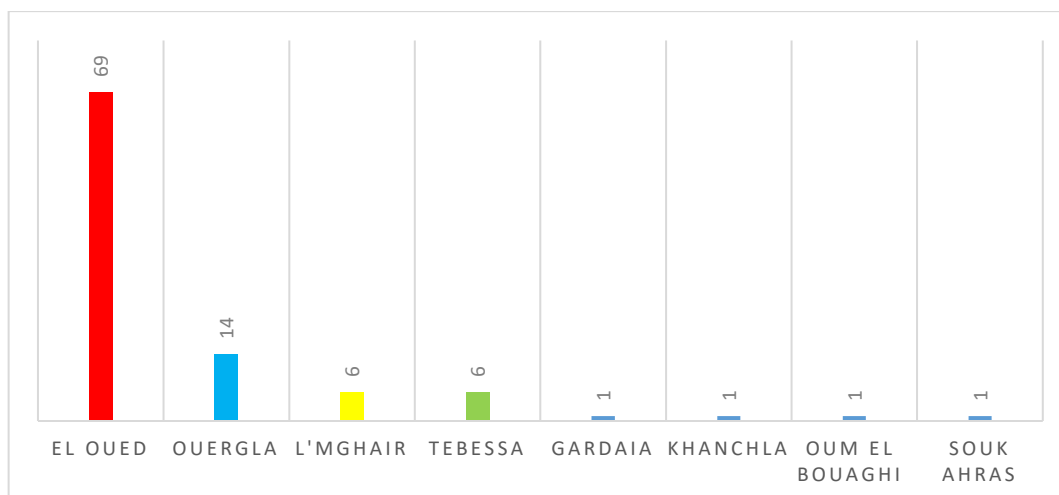


Figure 19 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon les Wilayas

69% de nos patients habitaient à El Oued, 14% à Ouargla, 6% à L'Mgair, 6% à Tebessa. Les autres étaient originaires d'autres villes.

III.1.1.4. Répartition selon la situation matrimoniale

Tableau 19 : Répartition des patients traités par chimiothérapie selon la situation matrimoniale

La situation matrimoniale	Célibataire	Marié(e)	Divorcé(e)	Veuf (ve)	Total
Nombre de patients	09	91	0	0	100

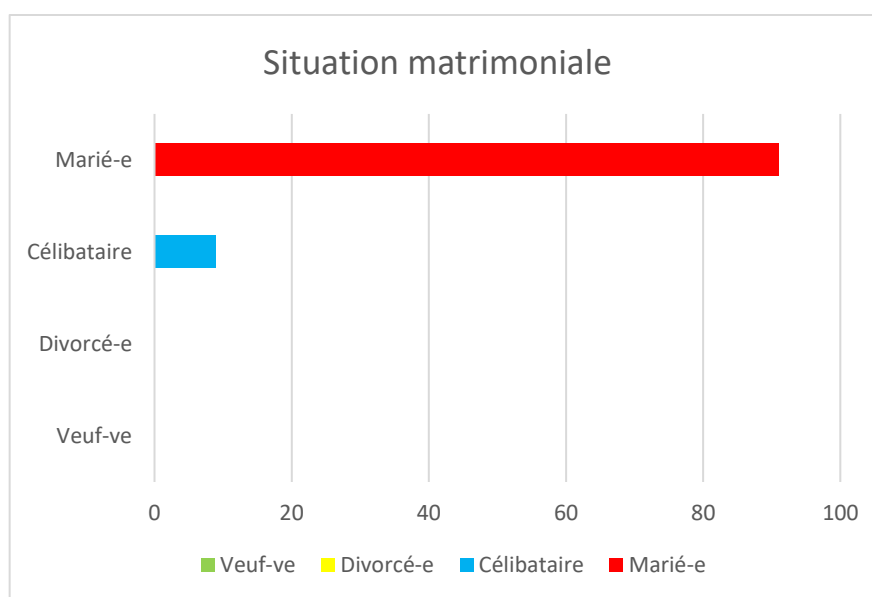


Figure 20 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon la situation matrimoniale.

Tableau 20 : Répartition des patients traités par chimiothérapie selon la présence des antécédents médico chirurgicaux

Antécédents médico-chirurgicaux	Nombre de patients	Pourcentage
Oui	57	57%
Non	43	43%

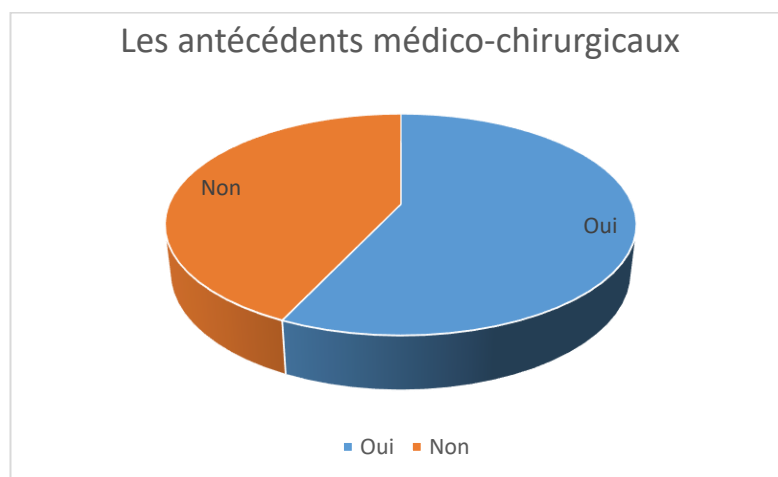
II.1.1.2. Répartition des patients selon la présence des antécédents médico-chirurgicaux :

Figure 21 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon la présence des antécédents médico-chirurgicaux

57% des patients traités par chimiothérapie ont antécédents médico chirurgicaux.

II.1.1.3. Représentation des patients selon le type du cancer :

Tableau 21 : Répartition des patients selon le type du cancer

Type du cancer	Nombre de cas
Cancer du sein	36
Cancer colorectal	25
Cancer du poumon	21
Cancer du pancréas	3
Cancer de la prostate	3
Cancer de l'estomac	5
Cancer de l'œsophage	1
Ostéosarcome	2
Cancer de la vessie	3
Cancer de l'ovaire	2

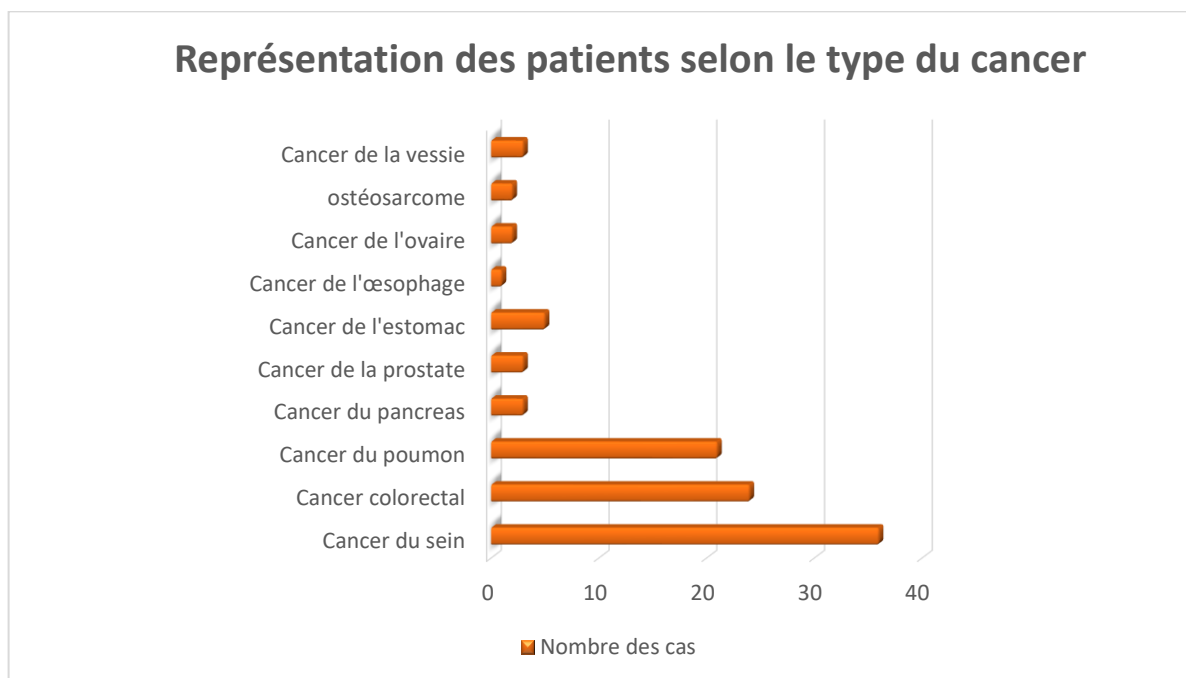


Figure 22 : Représentation des patients selon le type du cancer

Le cancer du **sein** (36%) ; **colorectal** (25%) ; et du **poumon** (21%) venaient en tête chez nos patients traités par la chimiothérapie.

Le cancer de l'oesophage ; l'ostéosarcome et le cancer de l'ovaire étaient classés en dernier.

Tableau 22 : Répartition des patients selon le type du cancer et le sexe

Type du cancer	Nombre de cas	
	Masculin	Féminin
Cancer du sein	1	35
Cancer du colon	23	2
Cancer du poumon	20	1
Cancer du pancréas	2	1
Cancer de la prostate	3	0
Cancer de l'estomac	4	1
Cancer de l'oesophage	1	0
Ostéosarcome	1	1
Cancer de la vessie	3	0
Cancer de l'ovaire	0	1
Total	58	42

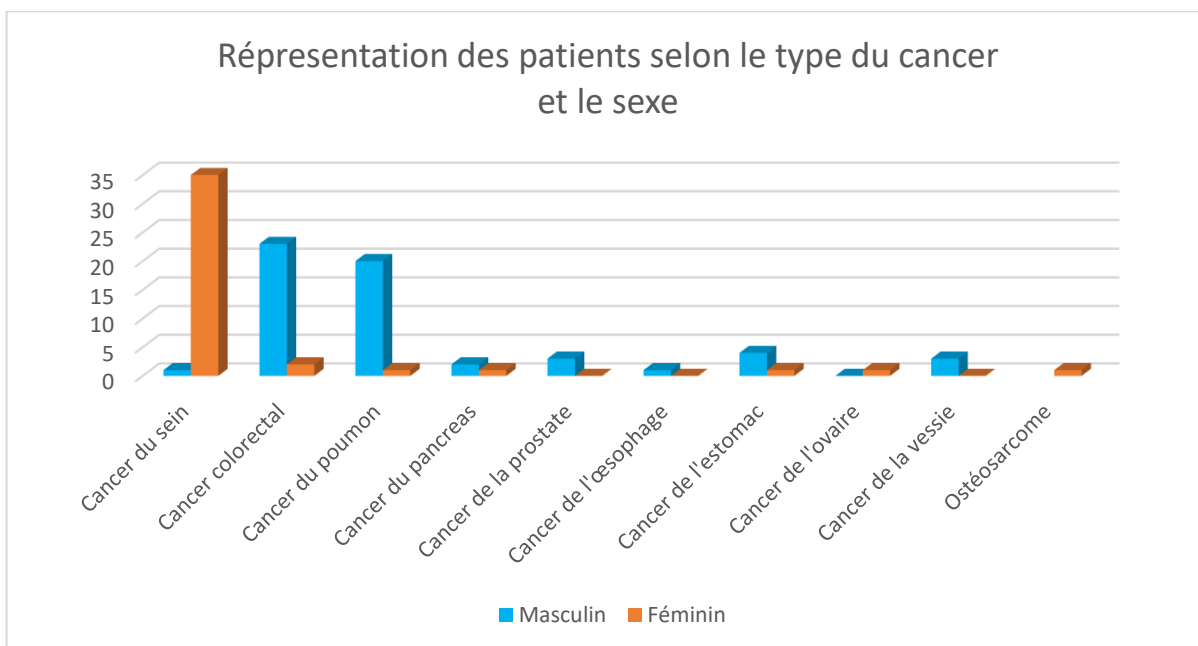


Figure 23 : Représentation des patients selon le type du cancer et le sexe

Chez les hommes, les cancers les plus répandus étaient successivement le cancer du côlon (39,6%), cancer du poumon (34,4%).

Chez les femmes, le cancer de sein arrivait en premier lieu (83,3%).

II.1.1.4. Représentation des patients selon le type de chimiothérapie :

Tableau 23 : Répartition des patients selon le type de chimiothérapie

Le type de chimiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
Adjuvante	25	25%
Néoadjuvante	45	45%
Palliative	30	30%
Total	100	100%

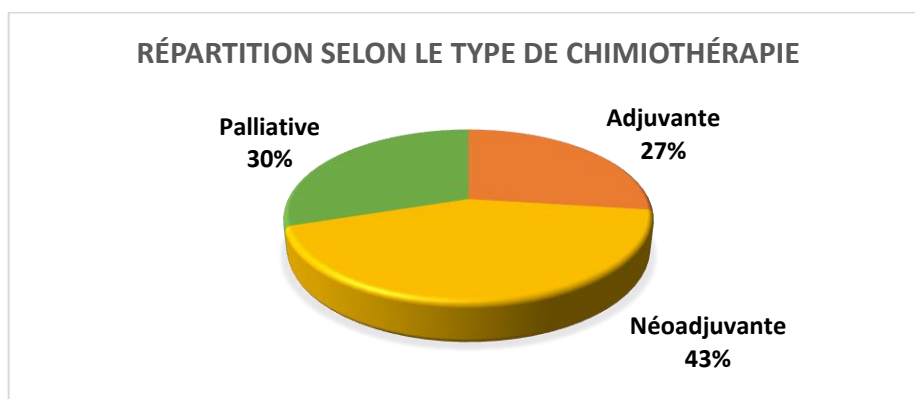


Figure 24 : Représentation des patients selon le type de chimiothérapie

On dit que la chimiothérapie est **adjuvante** quand elle intervient après le traitement radiochirurgical. Elle a pour objectif d'éliminer des micrométastases ou de compléter une exérèse imparfaite. la chimiothérapie est dite **néoadjuvante** lorsqu'elle survient avant le traitement locorégional du cancer. Cette stratégie précoce permet de traiter les métastases présentes au moment du diagnostic. Elle est aussi effectuée pour réduire la masse tumorale en préopératoire pour en faciliter l'ablation. la chimiothérapie **palliative** s'adresse à des patients dont la maladie est considérée incurable. Pour améliorer la survie et de la qualité de vie du malade par diminution des symptômes du cancer.

Dans notre serie d'étude, 43% des patients sont traités par la chimiothérapie **néoadjuvante**.

II.1.2. Les effets indésirables apparus chez nos patients :

Les effets secondaires de la chimiothérapie variaient selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes.

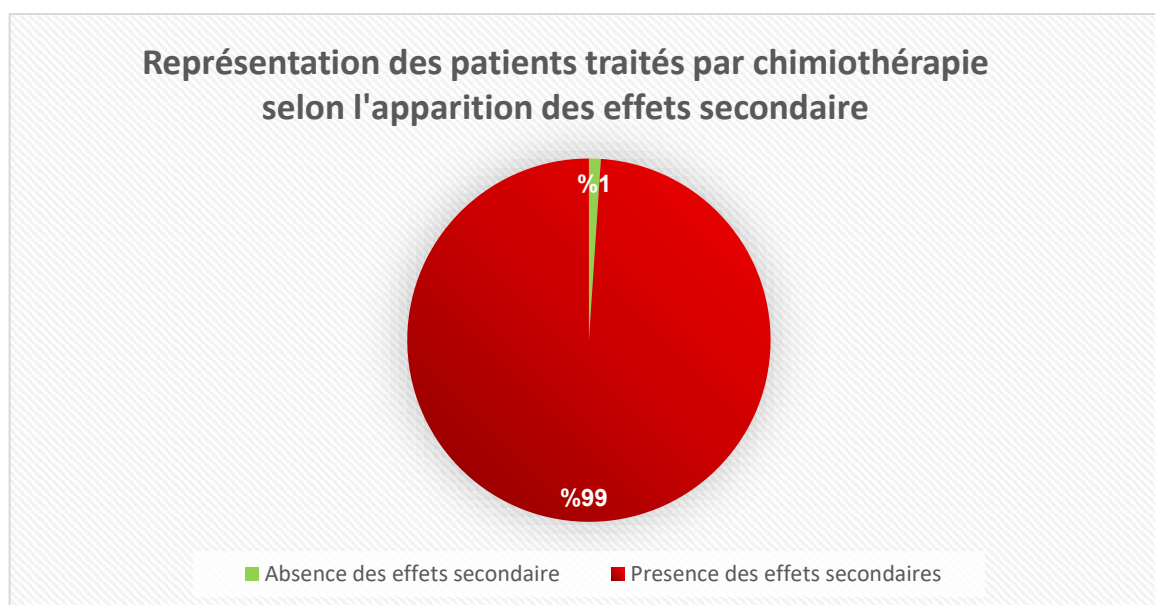


Figure 25 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon l'apparition des effets secondaires

Dans notre serie d'etude, **99%** des patients ont présenté des effets indésirables.

Tableau 24 : Effets indésirables apparus et leurs fréquences

Les effets secondaires	Fréquence (Nombre de cas)	Pourcentage
Hématologique	63	63%
Gastro-intestinal	83	83%
Rénal	30	30%
Pulmonaire	24	24%
Fièvre médicamenteuse	32	32%
Réaction allergique	22	22%
Effet alopeciant	66	66%
Infection	26	26%
Neurotoxicité	23	23%
Douleur	70	70%
Cardiaque	2	2%
Fatigue	90	90%
Cutané	18	18%

Sur les 100 dossiers étudiés, **la fatigue (90%) ; la toxicité gastro-intestinal (83%) ; La douleur (70%) ; l'effet alopeciant (66%)** et **la toxicité hématologique (63%)** représentent les effets secondaires les plus fréquents.

Les effets secondaires les plus fréquents des anticancéreux sont présentés ci-après.

- **Toxicité hématologique :**

Tableau 25 : Effets indésirables hématologique apparus et leurs fréquences

Toxicité hématologique	Effets indésirables entraînés	Fréquence de l'effet indésirable
	Leucopénie	50
	Thrombopénie	09
	Anémie	42

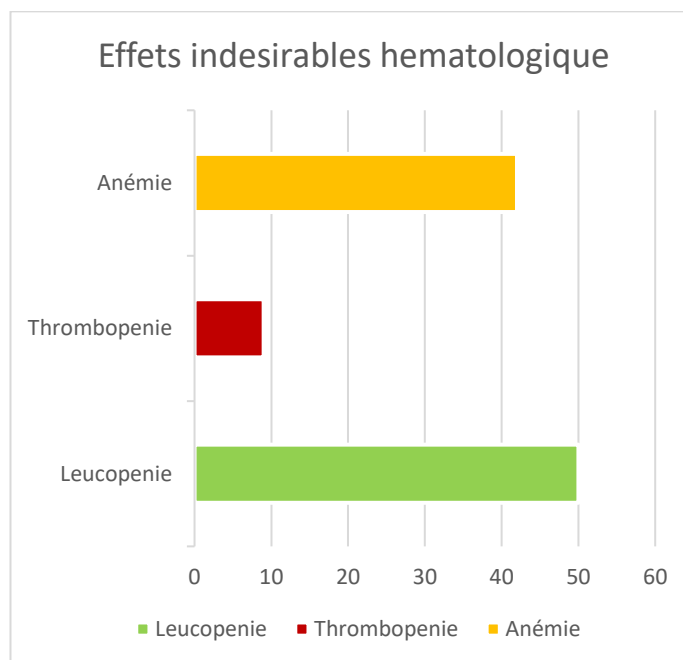


Figure 26 : Effets indésirables hématologique apparus et leurs fréquences

Sur les 100 dossiers étudiés, 63 patients présentaient des effets indésirables hématologiques, soit un pourcentage de 63%.

L'effets indésirables hématologique le plus fréquent est la leucopénie (50%), suivi de l'anémie (42%). La thrombopénie est relativement peu fréquente (9%).

Tableau 26 : Les Effets indésirables hématologique rencontrés en fonction des grades

Les effets secondaires Hématologique	Leucopénie				Thrombopénie				Anémie			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Grade (OMS)												
Nombre de cas	40	10	0	0	9	0	0	0	41	1	0	0
Total	50				9				42			

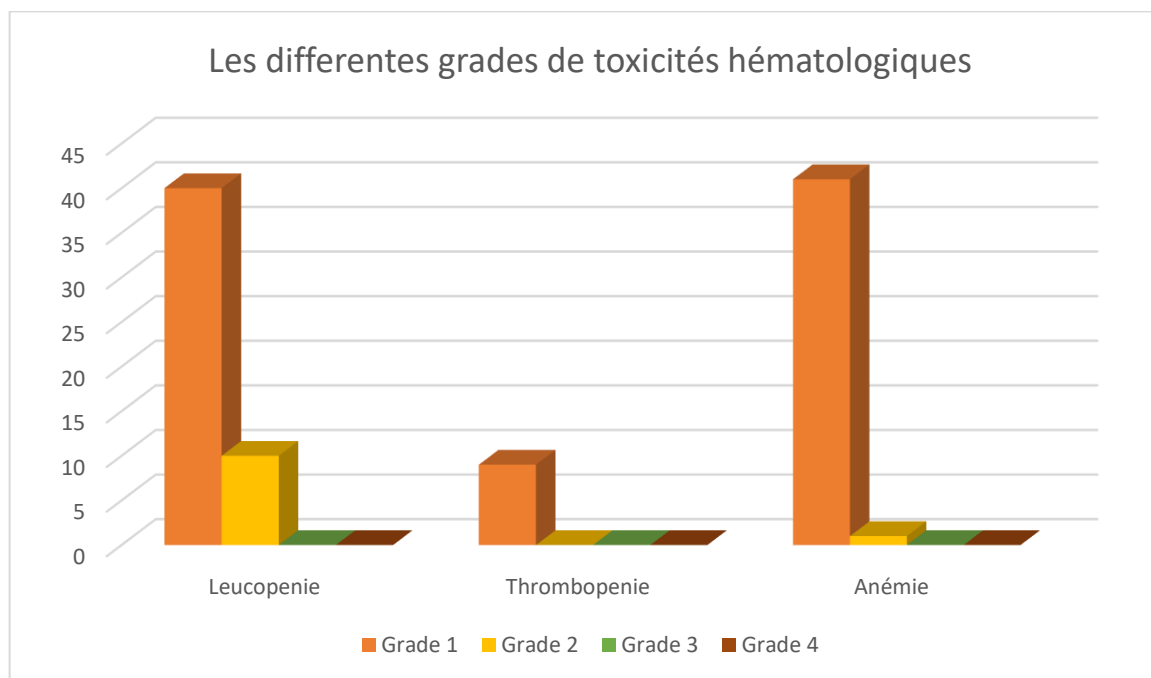


Figure 27 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon les grades de la toxicité hématologique

La majorité de ces toxicités sont de grade 1, suivies de celles du grade 2.

On note une absence des effets indésirables hématologique de grade 3 et 4.

- **Toxicité gastro-intestinale**

Tableau 27 : Effets indésirables gastro-intestinal apparatus et leurs fréquences

Toxicité Gastro-intestinale	Effets indésirables entraînés	Fréquence de l'effet indésirable
	Nausées et vomissements	70
	Diarrhée	44
	Muqueuse buccale	26

Tableau 28 : Les Effets indésirables gastro-intestinal rencontrés en fonction des grades

Les effets secondaires Hématologique	Nausées et vomissements				Diarrhée				Muqueuse buccale			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Grade (OMS)	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Nombre de cas	25	43	1	1	37	6	1	0	20	4	2	0
Total	70				44				26			

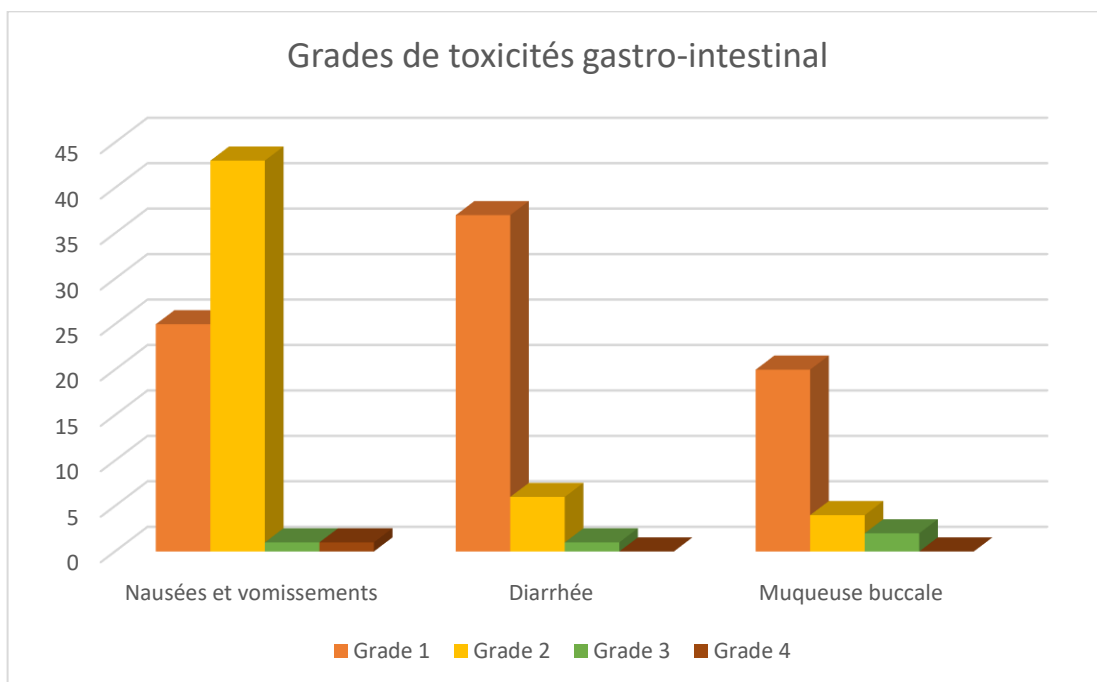


Figure 28 : Représentation des patients selon les grades de toxicités gastro-intestinal

- **Effet alopeciant**

Grade (OMS)	1	2	3	4
Nombre de cas	10	27	17	12
Total	66			

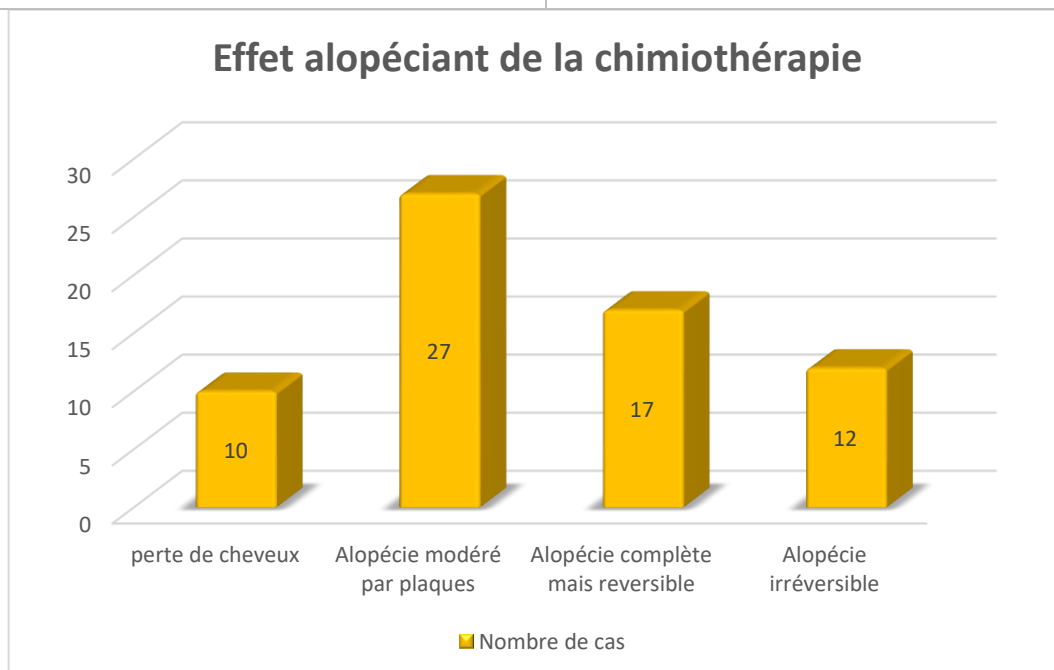


Figure 29 : Représentation des patients selon le grade (OMS) de l'effet alopeciant.

- **La douleur :**

La douleur est une sensation subjective rapportée par le patient, qui est difficilement qualifiable et quantifiable pour un professionnel de santé

Chacun possède les mêmes mécanismes de déclenchement de la douleur mais le ressenti est différent. Il s'agit d'une **sensation complexe**, se traduisant par une sensation physique (localisation, intensité, évolution), une émotion (le ressenti sur le moral), un comportement et une réaction mentale. (Poirot, 2014)

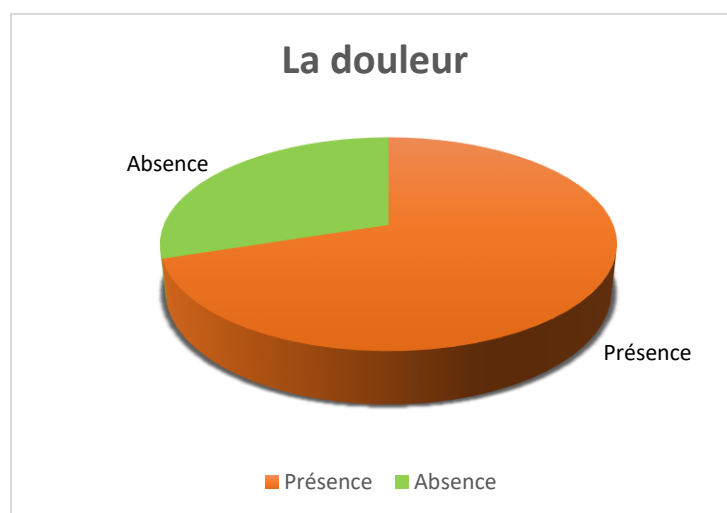


Figure 30 : Représentation des patients traités par chimiothérapie selon l'apparition des douleurs

Dans notre série d'étude la majorité des personnes traitées pour un cancer (**70%**) ressentent des douleurs.

Le ressenti est plus ou moins tolérable en fonction des personnes mais si une douleur apparaît, elle doit être signalée et traitée.

II.1.3. Prise en charge des quelques effets indésirables apparus

II.1.3.1. Nausées et vomissements

Tous les patients recevaient un antiémétique par voie parentérale avant la séance de chimiothérapie, la plupart des patients avaient quand même des vomissements et des nausées.

II.1.3.2. Diarrhées

Les patients ayant eu des diarrhées suite à une chimiothérapie étaient **44**.

23 parmi ces patients, avaient reçu un traitement pour régler leur transit intestinal alors que les autres patients ne le nécessitaient pas.

II.1.3.3. Asthénie et vertige

90 patients de notre série présentaient une asthénie (fatigue) et/ou des vertiges dont 18 cas (20%) étaient pris en charge, alors que les autres ne nécessitaient aucun traitement.

II.2. Discussion

Avec le développement économique et le changement du mode de vie, la fréquence des cancers est devenue de plus en plus importante de nos jours vue l'exposition plus intense aux produits chimiques. Les patients ainsi atteints de pathologies néoplasiques se trouvent dans le dilemme de succomber à leurs maladies ou de subir un traitement manifestement très toxique et provoquant des effets indésirables, parfois fatals.

C'est pourquoi l'étude des toxicités des traitements antinéoplasiques est d'une importance extrême car plus ces effets sont étudiés et maîtrisés, mieux ils sont prévenus et gérés. Dans ce sens, nous avons jugé intéressant d'étudier les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuses.

Pour une discussion exhaustive des résultats obtenus au niveau de notre étude, nous avons estimé intéressant de commencer par une interprétation brève des caractéristiques de la population avant de passer à l'analyse des effets secondaires.

❖ Les caractéristiques de la population

- **Âge des patients**

En Algérie, l'âge moyen pour tous les cancers est de 54 ans. Cet âge est bas comparé à l'âge médian des cancers dans les pays développés (62 ans en moyenne).

➤ Dans notre étude, l'âge moyen au diagnostic était 57.2 ans.

Nous pourrions conclure que le cancer est une pathologie qui touche tous les âges, avec une prédilection chez la population âgée.

- **Sexe**

En Algérie, la répartition des cancers par tranches d'âges souligne bien la tendance observée depuis le début de leur enregistrement, à savoir, un nombre de cas plus élevé chez les femmes, une apparition plus précoce du cancer chez les femmes (39 ans) que chez les hommes (49 ans) et une diminution du nombre de cas à partir de 65 ans chez les femmes, âge auquel commence l'ascension de l'incidence masculine. L'incidence brute des cancers en Algérie est en augmentation constante depuis 10 ans avec près de 128 nouveaux cas pour 100.000 hommes et 132 pour 100.000 femmes en 2011. La sex-ratio est de 0,96.

Dans notre série, il y avait une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,3 ce qui ne concorde pas avec les données des études citées ci-dessus.

- **Répartition des patients selon le type de cancer**

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0 % du total), du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total) et le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 9,7% du total).

Aux États Unis d'Amérique, les cancers les plus répandus chez l'homme sont le cancer de la prostate (25%), suivi du cancer des poumons (15,4%) qui est à l'origine du taux de mortalité par cancer le plus important, puis le cancer colorectal (10,6%).

Quant au sexe féminin, le cancer du sein arrivait en premier lieu (26,4%), suivi du poumon (14,5%), puis le cancer colorectal avec une occurrence de 10,8%.

Dans notre série, le cancer colorectal (pour les hommes) et le cancer de sein (pour les femmes) sont en premier lieu ce qui est similaire aux autres études.

- ❖ **Effets indésirables de la chimiothérapie**

- **Définition d'un effet indésirable**

Un effet indésirable est "une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit."

Une étude réalisée en 2004 établit les 10 effets indésirables les plus fréquents déclarés par les patients. On retrouve par ordre décroissant : constipation, nausées et vomissements, fatigue, alopecie, somnolence, myélosuppression, anorexie, troubles cutanés, mucite et diarrhée. Il s'agit d'effets indésirables documentés et prévisibles pour 88% d'entre eux. Les plus prévisibles sont les troubles cutanés, l'anorexie, la mucite et la diarrhée. 1,6% d'entre eux sont certainement évitables et 46,1 % le sont probablement. La raison de l'apparition de ces effets indésirables évitables est couramment l'omission, l'insuffisance ou l'utilisation inappropriée des mesures préventives (**Lau et al, 2004**).

Dans une autre étude réalisée en 1989 aux Etats Unis sur 200 patients atteints d'un lymphome, 80% des patients ont vécu nausées, fatigue ou alopecie. En Allemagne, une étude réalisée sur des patients atteints de cancers divers en 2004 a établi un autre classement des effets indésirables les plus fréquents. On retrouve la fatigue (60%), l'alopecie (54%), les nausées (51%), la diarrhée (32%) et les ulcérations buccales (31%) aux premiers rangs. Selon cette

même étude, un patient présente en moyenne 5 effets indésirables (0 à 17 sur l'échantillon total) (Feyer et al, 2008). De façon plus générale, selon une étude menée à Rome en 2012 sur 1000 patients recevant une chimiothérapie, 72% des patients ont présenté des effets indésirables (Mazzotti et al, 2012).

- **Effets indésirables hématologique :**

Avant sa mise en route, la chimiothérapie nécessite un bilan pré thérapeutique incluant entre autres un bilan biologique dans lequel figure l'hémogramme. Après sa mise en route, elle nécessite une surveillance attentive pour pouvoir détecter, entre autres, les signes d'un trouble hématologique : fièvre pour la neutropénie, saignement pour la thrombopénie...Des NFS de contrôle doivent être réalisées continuellement, au moins avant le début de chaque cycle (Chauvergne et Hoerni, 2001)

La leucopénie représente dans notre série l'effets indésirables hématologique le plus fréquent (50%). L'anémie sévère (grade 3 et 4) est absente

Du fait de sa grande vitesse de multiplication, la lignée granulocytaire est la plus touchée par la chimiothérapie cytotoxique, et c'est sur son taux d'atteinte qu'est fixée, dans la plupart des cas, la posologie des médicaments. Il est important de noter que l'intervalle de 21 jours entre deux cycles s'explique par le fait que la leucopénie apparait au huitième jour et se corrige quelques jours après. La récupération d'un état hématologique satisfaisant permet presque toujours de répéter le traitement à partir du 21ème jour, mais toujours après avoir vérifié l'hémogramme (Chauvergne et Hoerni, 2001)

L'anémie présente un taux de 42% dans notre série. En dehors de la myélotoxicité directe, d'autres mécanismes favorisent son apparition, les plus importants sont l'atteinte directe des cellules de l'endothélium péri-tubulaire rénal qui produisent l'érythropoïétine et la toxicité érythrocytaire par l'intermédiaire du glutathion, lors de l'inactivation du platine

La thrombopénie est présente à un taux faible (9%) et la thrombopénie sévère (grade 3 et 4) est absente. En effet, elle représente un effet indésirable rare de la chimiothérapie mais qui est de pronostic vital très défavorable.

- **Effets indésirables gastro-intestinal :**

Les nausées et les vomissements représente dans notre série l'effets indésirables gastro-intestinal le plus fréquent (70%).

La chimiothérapie peut induire des nausées et/ou des vomissements. Leur survenue peut être précoce ou retardée par rapport à son administration. Un traitement préventif est très généralement prescrit lors de l'administration de la chimiothérapie. Il est parfois justifié de le

poursuivre pendant quelques jours au domicile. Si ces symptômes surviennent malgré ce traitement, il est important de le signaler aux médecins, en particulier en cas de retentissement sur l'alimentation (nausées importantes, vomissements répétés ...) et/ou d'association à une diarrhée. Cette situation doit conduire au « renforcement » du traitement prescrit et peut parfois justifier une hospitalisation. Elle implique également une modification du traitement préventif et/ou une réduction des doses de chimiothérapie pour éviter que ces symptômes ne se reproduisent lors des cures ultérieures (**Buecher et Faroux, 2014**).

Une diarrhée peut survenir au cours du traitement. Elle ne doit jamais être négligée. La diarrhée présente un taux de **44%** dans notre série.

Dans le cadre de la toxicité de la chimiothérapie, il s'agit d'une **diarrhée aigue sécrétoire** avant tout, apparaissant dans les 24 à 96 heures qui suivent la fin du traitement. Elle est la conséquence à la fois de la réduction de l'absorption intestinale et de la sécrétion excessive d'eau et d'électrolytes. Les cellules de la muqueuse intestinale se divisant rapidement, elles seront très touchées par les anticancéreux. La diarrhée résulte du fait que les cellules immatures synthétisées en réponse sont sécrétoires. De plus, la destruction des villosités intestinales entraîne une diminution de l'absorption à ce niveau. Enfin, l'inflammation génère la sécrétion de facteurs tels les prostaglandines, leucotriènes et cytokines stimulant la sécrétion de fluide supplémentaire (**Poirot, 2014**).

L'inflammation des muqueuses est appelée « mucite » présente un taux de **26%** dans notre série.

La chimiothérapie fragilise souvent l'ensemble des muqueuses, et notamment la muqueuse de la bouche. L'atteinte de cette dernière se caractérise par l'apparition d'aphtes, généralement dans la semaine suivant l'administration de la chimiothérapie. Elles peuvent être douloureuses et gêner l'alimentation. (**Buecher et Faroux, 2014**).

Des bains de bouche avec une solution de bicarbonate de sodium sont généralement prescrits pour tenter de les prévenir. Une bonne hygiène des dents et de la bouche est également essentielle.

- **Effets alopeciant :**

L'alopécie ou chute des cheveux et de tous les poils, y compris cils et sourcils, totale ou partielle, est un des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors des chimiothérapies.

La cotation de l'OMS classe les grades de toxicité du grade 1 (perte de cheveux) au grade 4 (alopécie irréversible), en passant par le grade 2 (alopécie modérée en plaque) et le grade 3 (alopécie complète mais réversible).

Le taux de survenue de l'alopecie dans notre étude est de **66%**, dont **27%** de grade 2.

D'après une étude publiée en 2012, pour les femmes comme pour les hommes, la perte des cheveux entraîne une dégradation de l'image corporelle. Chez les patients recevant une chimiothérapie, ceux qui souffrent d'alopecie ont une image de soi plus négative que les autres. L'impact psychologique est plus fort chez la femme. **(Poirot, 2014)**.

- **La fatigue :**

La fatigue est un effet indésirable majeur et constant du cancer et de ses traitements. mais elle reste mal prise en charge car sous-estimée. Elle représente dans notre série l'effets indésirables le plus fréquent (**90%**).

La fatigue (asthénie) est fréquente dans les jours qui suivent l'administration de la chimiothérapie. Cette fatigue peut avoir des causes variées et parfois intriquées. Elle peut être liée directement ou indirectement (c'est-à-dire par le biais d'autres effets indésirables induits : anémie ; déshydratation en rapport avec une diarrhée et/ou des vomissements ...) à la chimiothérapie, mais également à la maladie cancéreuse elle-même ou à une maladie intercurrente. Il est important d'en parler au médecin qui recherchera une cause pouvant être traitée. **(Poirot, 2014)**.

Une étude menée en 2011 aux Etats Unis explique que la fatigue avant l'administration de la chimiothérapie est liée à un sentiment d'angoisse, de dépression alors que la fatigue après l'administration est toujours liée à un sentiment d'angoisse mais aussi à la réduction du temps de sommeil, de l'activité journalière, à une augmentation de la somnolence diurne et à une perturbation du rythme veille/sommeil **(Poirot, 2014)**.

- **La douleur :**

Dans notre étude **70%** des personnes traitées par chimiothérapie ressentent des douleurs.

Il n'existe pas une douleur mais des douleurs causées par la tumeur elle-même à 70%, par ses traitements à 20% ou par une autre maladie préexistante à 10%.

Environ 70% des patients seront douloureux à un moment de leur prise en charge anticancéreuse. La chimiothérapie détruit les cellules à division rapide comme les cellules du sang, de la peau ou des muqueuses. Elle peut alors entraîner des douleurs aiguës (inflammation de la bouche, de l'œsophage, du pharynx, du vagin, brûlures d'estomac, coliques, douleurs musculaires et articulaires) qui apparaissent après deux à trois semaines de traitement et disparaissent à l'arrêt de la chimiothérapie. Il s'agit de douleurs de nociception **(Poirot, 2014)**.

90% des douleurs peuvent être soulagées, c'est pourquoi il est important pour le patient de signaler sa douleur.

De nombreuses possibilités existent pour soulager la douleur :

- Des médicaments qui agissent directement sur la douleur ;
- Des techniques non médicales, qui complètent l'action des médicaments en améliorant le bien-être physique et moral (relaxation, acupuncture)
- Des techniques médicales spécialisées, utilisées lorsque les autres traitements ne suffisent pas à la soulager (soutien psychologique, sophrologie, radiothérapie à visée antalgique, neurostimulation électrique simultanée) (Carol, 2017).

❖ **Prise en charge des quelques effets indésirables et recommandations**

L'objectif est de permettre l'identification rapide des effets indésirables, afin de proposer des solutions adaptées et validées aux patients. Un effet indésirable, même mineur sur le plan médical, non pris en charge peut être une grande source d'inconfort (physique et/ou psychologique), et entraîner une modification d'observance, voir amener à l'arrêt de la prise du traitement.

Certains effets indésirables peuvent être **limités, voire même évités grâce à des soins et des médicaments adaptés**. Tout patient bénéficiant d'un traitement anticancéreux doit bénéficier de traitements préventifs et curatifs des effets indésirables. Beaucoup de progrès ont été fait ces dernières années pour améliorer le confort des patients sous chimiothérapie. Par exemple, l'introduction des antagonistes 5-HT₃ a rétrogradé les vomissements du premier rang des effets indésirables les plus fréquents au 3ème rang, ceci en diminuant leur incidence et leur sévérité.

Plus récemment, grâce aux facteurs de croissance hématopoïétiques, la prise en charge de la toxicité hématologique des anticancéreux a fait un bond en avant. De nombreuses études auprès des patients recevant une chimiothérapie ont été réalisées afin de mesurer la prévalence des effets indésirables chez ces derniers.

a. Nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements font partis des effets indésirables souvent rencontrés. Dans notre étude, les patients ayant des nausées et vomissements étaient 60 dont 20 uniquement étaient pris en charge ; vue que tous nos patients recevaient un traitement antiémétique en prophylaxie tel que **métoclopramide** et **ondansetrom**.

Ils peuvent être dus à la maladie elle-même ou alors aux traitements administrés. Cependant, tous ces traitements n'ont pas le même pouvoir émétisant ; certains vont entrainer

davantage de nausées et vomissement que d'autres. Certains médicaments peuvent être donnés en association aux anticancéreux :

- **Les antagonistes dopaminergiques** : butyrophénones (dompéridone), benzamides (métoclopramide), phénothiazines (metopimazine). Ces médicaments ont un effet limité dans cette indication.
- **Les antagonistes 5-HT₃** : les setrons (ex : ondansétron...). Ils ont une bonne efficacité, meilleure que les antagonistes dopaminergiques. Leur tolérance est plutôt bonne.
- **Les corticoïdes** : ils peuvent être utilisés pour potentialiser l'effet d'autres antiémétiques comme le métoclopramide et les anti-HT₃.

À côté de ces traitements, sont à associer des règles hygiéno-diététiques qu'on peut énoncer au patient :

- Préférer fractionner les repas.
- Manger les aliments qui plaisent au patient. Prévenir qu'une altération du goût peut survenir.
- Manger des aliments à température ambiante, leur odeur est alors moins nauséuse.
- Boire au moins 1,5L d'eau par jour, petit à petit et lentement. S'il y a des vomissements, il faut limiter la déshydratation.

b. Les diarrhées

Les médicaments ayant le plus de risque d'induire des diarrhées sont la capécitabine, hydroxycarbamide, géfitinib, imatinib. Il est important de ne jamais sous-estimer une diarrhée car elle peut rapidement entraîner une perte d'eau, de nutriment, une perte de poids.

Une dénutrition peut s'installer avec une lassitude et une asthénie. Comme traitements, sont souvent conseillés : le lopéramide, le racécadotril, la diosmectite.

À côté de ces traitements, sont à associer des règles hygiéno-diététiques qu'on peut énoncer au patient :

- Fractionner les repas.
- Éviter les épices, les fibres, préférer le riz, les pâtes, les carottes cuites, les bananes, les pommes cuites, les viandes peu grasses comme le poulet... Manger des aliments riches en calories, protéines et potassium : œufs, bananes...
- Boire en quantité importante, minimum un litre et demi par jour : eau, tisanes, bouillons, eau de cuisson du riz... Éviter la consommation de caféine, de jus de fruits, de lait. Éviter de boire des boissons trop fraîches.
- Faire une toilette intime après chaque selle, laver avec un savon doux, essuyer avec une serviette douce.

c. Les mucites

Les mucites correspondent à un état d'inflammation des muqueuses digestives lié à une radiothérapie ou chimiothérapie. Lorsque l'inflammation se situe qu'au niveau buccal, on parle de stomatite.

L'importance des mucites est répertoriée par l'OMS selon quatre grades déterminant alors la conduite à tenir.

La prévention se fait à base de bains de bouche de bicarbonate qui sont alors continués en traitement lors de début de mucites, associés si besoin en fonction des cas, à :

- Des soins locaux antifongiques (ex : amphotéricine B, nystatine) et éventuellement par voie générale si la voie locale ne suffit pas.
- Des antibiotiques si présence de surinfection.
- Des antiviraux (valaciclovir, aciclovir).
- Des anesthésiques locaux (gels à base de xylocaïne).

Conclusion

Conclusion :

Le cancer est une maladie complexe et constitue un problème majeur en Santé Publique touchant tous les pays. La prise en charge d'un cancer ne s'arrête pas seulement au traitement de la maladie. En parcourant les différentes thérapeutiques cytotoxiques du cancer, nous avons pu constater qu'elles étaient à l'origine de nombreux effets indésirables. Ces derniers peuvent considérablement modifier la qualité de vie des patients atteints de cancer.

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés, la chimiothérapie ne fait pas de différence entre les cellules saines et les cellules tumorales, de plus les stratégies thérapeutiques se sont toutes heurtées aux toxicités aiguës et cumulatives des chimiothérapies.

Malencontreusement, des effets indésirables, divers et variés, ont accompagné cette révolution thérapeutique et plusieurs altérations de l'état général ont été observés, qui a montré des modifications et sur le plan physique et sur le plan biologique de tous les patients.

La toxicité des chimiothérapies cytotoxiques est importante et fatale et nécessite une sensibilisation du patient pour alerter son chimiothérapeute à l'apparition du moindre signe toxique.

L'arsenal thérapeutique du cancerologue s'élargit progressivement avec des molécules originales non plus seulement par leurs effets cytotoxiques mais aussi par leur activité préventive de la toxicité sur les cellules saines. Différentes molécules permettant une chimiocorrection des effets de la chimiothérapie sont déjà disponibles sur le marché.

Des nouvelles molécules ayant une activité réellement chimioprotectrice sont également apparues dont le bénéfice porte sur les toxicités immédiates et à moyen terme de la chimiothérapie.

Les soins de support font aujourd'hui partie intégrante de la prise en charge du patient cancéreux suivant une chimiothérapie. L'accès aux soins dédiés aux effets indésirables des chimiothérapies passe en premier lieu par une bonne information du patient.

Ainsi nous recommandons de :

- Programmer plus de séances d'éducation thérapeutique dont l'objectif principale était d'éclairer les patients vis-a-vis de leur maladie et leur traitement, les aviser des éventuels effets secondaires causés par la chimiothérapie
- Renforcer le nombre des psychologues et/ou des aides-soignants pour les sensibiliser et les accompagner psychologiquement lors des séances de chimiothérapie.
- Etablir un lien patients-oncologues pour plus d'assurance et de réconfort pour le patient.
- Mettre en œuvre une politique de sensibilisation des patients en vue de faire le dépistage précoce.

Références bibliographiques

- 1) Baillet. Cancérologie, Niveau DCEM3, Université Pierre et Marie Curie, Mise à jour : 5 octobre 2015
- 2) Boutreif. O, Chekroun. I (2017), Suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate à haute dose chez les patients atteints d'hémopathies malignes hospitalisés au service d'hématologie du CHU Tlemcen, Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie, Faculté de biologie- Tlemcen.
- 3) Buecher. B, Faroux. R (2009), Généralité sur les effets secondaires de la chimiothérapie, la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Date de mise en ligne : Janvier 2009
- 4) Chauvergne J, Hoerni B (2001). Chimiothérapie anticancéreuse. Editions Masson.
- 5) Collège Français des Pathologistes (CoPath). Cellule cancéreuse et tissu cancéreux, 2011/2012.
- 6) Collège National des Enseignants en Cancérologie CNEC (2019), Cancérologie 2e édition actualisée, Éditions MED-LINE ; 287p.
- 7) Daly-Schweitzer N (2008). Suivi et accompagnement des patients traités pour cancer. Issy Les Moulineaux, France : Elsevier Masson ; 302 p.
- 8) Deffar. KH. (2016). Polycopié de cours : Mécanismes de l'oncogenèse, M1 Immunologie, Université Ferhat Abbas -Sétif 1, Algérie.
- 9) DeVita, Vincent T.; Hellman, Samuel; Rosenberg, Steven A., eds. (2005). Cancer: principles & practice of oncology. Philadelphia : Lippincott. ISBN 0-7817-4865-8.
- 10) Djedi. H, El Alia. FZ, Bouzid K. Service d'oncologie médicale - CPMC – Alger.
- 11) DURAND J-P, MADELAINE I, SCOTTE F (2009). Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Bull Cancer. Oct ;96 :951–60.
- 12) Durand. DV, Le Jeune C (2015), Guide pratique des médicaments, Dorosz. 35e édition. MALOINE. 1940 p.
- 13) El Hage F, Chouaib S (2008), Réponse immune et cancer. Bull Cancer.
- 14) EVEN C, PECUCHET N (2011). Oncologie générale et éléments de soins de support. Margaux Orange. Paris, France.
- 15) Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (2005), Ligue nationale française contre le cancer. Fatigue et cancer : guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. Paris, France : FNCLCC; 65 p.
- 16) Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. (2021) Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en Mars 2021).
- 17) Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021).
- 18) Feyer P, Kleeberg UR, Steingraber M, Günther W, Behrens M (2008). Frequency of side effects in outpatient cancer care and their influence on patient satisfaction--a prospective survey using the PASQOC questionnaire. Support Care Cancer. 2008 Jun ;16(6) :567–75.
- 19) FRANCES P (2008). Onychopathies liées à la chimiothérapie. Le Docétaxel souvent en cause. Concours Méd. Nov;(17):867–8.
- 20) Giulietti L (2010), Accompagnement des patients traités par anticancéreux
- 21) Haute Autorité de Santé (HAS). (2013), Pertinence du développement de la chimiothérapie en Hospitalisation à Domicile : analyse économique et organisationnelle. [En ligne].

- Disponible sur : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/chimiotherapie_en_hospitalisation_a_domicile_-_note_de_cadrage.pdf
- 22) Heron J-F (2003). La chimiothérapie. In Faculté de Médecine de Caen – France.
 - 23) Hontaas. A (2014). Prise en charge des patients cancéreux à l'officine, these pour le diplôme de docteur en pharmacie, université Toulouse III, Paul Sabatier ; 130p.
 - 24) Institut national du cancer (2009). Comprendre la chimiothérapie. Boulogne-Billancourt, France : INCa ; 127 p.
 - 25) Institut national du cancer. Réduire le risque de cancer [Internet]. 2017. Disponible sur : e-cancer.fr
 - 26) Joly-Lobbedez F, Thécitox (2011). Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Ferney-Voltaire, France : Potentiel d'action éd ; 65 p
 - 27) Kohler.C (2010), Les cellules sanguines.
 - 28) Kuehr. T, Thaler. J, Woell. E (2016), Chemotherapy protocols 2016: Current protocols and Targeted therapies, 17th edition. Wels and zams, 253p.
 - 29) Lau PM, Stewart K, Dooley M (2004). The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? Support Care Cancer. Sep;12(9):626–33.
 - 30) Lebart. M (2004), La régulation du cycle cellulaire - Université Pierre et Marie Curie - Paris VI. [Internet]. 2004. Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/index.htm>
 - 31) Lechat P (2006), Médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse [en ligne]. [Consulté le 1 avril 2021]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.3.html>
 - 32) Ligue suisse contre le cancer (2018), Les traitements médicamenteux du cancer ; Chimiothérapies et autres traitements Berne, 3e édition, revue et corrigée.
 - 33) MADELAINE I, FAURE P, GEORGE B (2008). Prévention et traitement des principaux effets indésirables liés au cancer et à son traitement. Anticancéreux : utilisation pratique. 6^{ème} Edition. Dossier du CNHIM ; p. 129–61.
 - 34) Maranninchi D, Houvenaeghel G, Viens P, Cowen D (2005), Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade [en ligne]. [Consulté le 15 avril 2021]. Disponible sur : <http://medidacte.timone.univmrs.fr/webcours/Comiteetudes/ItemsENC/sitelocal/discipline/s/niveaudiscipline/niveaumodule /Item141/leconimprim.pdf>
 - 35) Mazzotti E, Antonini Cappellini GC, Buconovo S, Morese R, et al (2012). Treatment-related side effects and quality of life in cancer patients. Support Care Cancer. Oct ;20(10) :2553–7.
 - 36) Mbombo. W (2002). Synthèse du cours d'oncologie - CEFA, Centre Hospitalier Monkole. Mercredi 3 Octobre 2018.
 - 37) Monassier. L (2012), Les anticancéreux - DCEM3 Pharmacologie à Strasbourg.
 - 38) OMS (2007). La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles. Chap2 : anatomie du pelvis féminin et histoire naturelle du cancer du col de l'utérus, p. 37
 - 39) PIERARD GE, PAQUET P, PIERARD-FRANCHIMONT C, RORIVE A, QUATRESOOZ P (2007). Réactions cutanées indésirables à la chimiothérapie et à leurs traitements. Rev Méd Liège ; 62 :457–62.

- 40) Poirot.C (2014), L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien. Sciences pharmaceutiques. Hal-01733561
- 41) Ségala G. Cancer : les mécanismes biologiques-01/03/2012. Futura Sciences.
- 42) Société française d'étude et de traitement de la douleur. Définition de la douleur [Internet]. Disponible sur : <http://www.sfetd-douleur.org/definition>
- 43) Tubiana M (2011), Dictionnaire humanisé des cancers. Hoerni B, Robert J, editors. Paris, France : Éditions Frison-Roche ; 607 p.
- 44) Vidal Recos [Internet]. 2017. Disponible sur : [vidal.fr](http://www.vidal.fr)
- 45) Vincent Bianchi.V, El Anbassi. S (2012), Médicaments. De boeck.
- 46) WHO/OMS. Cancer - Aide-mémoire n°297. 03 Mars 2021 ; Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>

Annexes

Annexe 01 : Fiche de renseignement

✍ NOM ET PRÉNOM :

✍ NUMÉRO DU DOSSIER :

✍ NUMÉRO DE TEL :

- L'ÂGE :
- LE SEXE : MASCULIN FÉMININ
- LA PROFESSION :
- LA RÉGION :
- LA SITUATION MATRIMONIALE :
CÉLIBATAIRE MARIÉ(E) DIVORCÉ(E) VEUF(VE)
- NOMBRE D'ENFANT :
- LES ANTÉCÉDENTS MÉDICO-CHIRURGICAUX : OUI NON
Si OUI :
✓ ATCDs MÉDICAUX :
- ✓ ATCDs CHIRURGICAUX :
- LE TYPE DE CANCER :
- CLASSIFICATION (TNM) :
- STADE :
- TYPE DE CHIMIOTHÉRAPIE :
ADJUVANTE NÉOAJUVANTE PALLIATIVE
- PROTOCOLE :
- LE NOMBRE DE SÉANCES DE CHIMIOTHÉRAPIE :
- LES EFFETS SECONDAIRES OBSERVÉS :

HÉMATOLOGIQUE	<input type="checkbox"/>	EFFET ALOPÉCIANT	<input type="checkbox"/>
GASTRO-INTESTINAL	<input type="checkbox"/>	INFECTION	<input type="checkbox"/>
RÉNAL	<input type="checkbox"/>	NEUROTOXICITÉ	<input type="checkbox"/>
PULMONAIRE	<input type="checkbox"/>	DOULEUR	<input type="checkbox"/>
FIÈVRE MÉDICAMENTEUSE	<input type="checkbox"/>	CARDIAQUE	<input type="checkbox"/>
RÉACTION ALLERGIQUE	<input type="checkbox"/>	CUTANÉ	<input type="checkbox"/>
		AUTRE(S).....	

VI. COTATION OMS DES EFFETS TOXIQUES AIGUS ET SUBAIGUS DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hématologique (adulte)					
Hémoglobine	> 11g/100 ml > 6,8 mmol/l	9,5-10,9 g/100 ml 5,6-6,7 mmol/l	8,0-9,4 g/100 ml 4,95-5,8 mmol/l	6,5-7,9 g/100 ml 4,0-4,9 mmol/l	< 6,5 g/100 ml < 4,0 mmol/l
Leucocytes (G/l)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-3,9	1,0-1,9	< 1,0
Poly. neutrophiles (G/l)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (G/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Importante
Gastro-intestinal					
Bilirubine	< 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
Transaminases	< 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
Phosphatases alcalines	< 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleur	Érythème	Ulcération, alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées, vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant un traitement anti- émétique	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Absence	Transitoire < 2 jours	Tolérable > 2 jours	Intolérable demandant traitement	Hémorragies - Déshydratation
Rénal					
Urémie ou créatininémie	< 1,25 x Na	1,26 – 2,5 x Na	2,6 – 5 x Na	5 – 10 x Na	> 10 x Na
Protéinurie	Sans changement	1 + ou < 3 g/l	2-3 + ou 3-10 g/l	4 + ou > 10 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Sans changement	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Anurie
Pulmonaire					
Fièvre	Sans changement Absente	Léger symptôme < 38 °C	Dyspnée d'effort 38 °C – 40 °C	Dyspnée de repos > 40 °C	Repos au lit complet Fièvre avec hypotension
Réaction allergique					
	Sans changement	Œdème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
Cutané					
	Sans changement	Érythème	Desquamation Vésicules Prurit	Suintement Desquamation Ulcération	Dermatite exfoliative Nécrose appelant une exérèse
Effet alopeciant					
	Sans changement	Perte de cheveux	Alopécie modérée par plaques	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Infection					
	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
Neurotoxicité					
État de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50 % des heures d'éveil	Somnolence > 50 % des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralysie
Douleur	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
Cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Modérée Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Sévère	Intolérable