



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale**

قسم : **بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : ***Toxicologie***

Intitulé :

EFFET CYTOTOXIQUE DE LA CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER COLORECTAL.

Présenté et soutenu par : CHAOUI Manel
BOUSSADA Roukia
TRODI Noria

Le : **12 /09/2021**

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mme. AMEDDAH Souad (Professeur- UFM Constantine).

Rapporteur : Mlle. HAMADOU Imene (MCB- UFM Constantine).

Examineurs : Mme. KHELIFI TOUHAMI Fatima (MCA - UFM Constantine).

DEKDOUK Nadia (Docteur - UFM Constantine).

*Année universitaire
2002- 2021*

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions

Le bon dieu de nous avoir donné santé et volonté pour terminer ce modeste travail

*Au terme de ce travail, on exprime nos profonds remerciements à notre encadreur, **Mme Hamadou Imene**, Maître de conférence Immunologie moléculaire et cellulaire et oncologie, pour son aide, ses encouragements, sa disponibilité et tous ces précieux conseils qu'elle nous a prodigués tout au long de la réalisation de ce mémoire*

*Nous remercions les membres de jury d'avoir bien voulu accepter de juger ce modeste travail. Nous vous en sommes très reconnaissantes et en espérant être à la hauteur de votre confiance. Que Prof. **Ameddah Souad**, trouve ici l'expression de nos respectueuses gratitudee et le témoignage de nos profonds remerciements pour avoir accepté de présider ce jury*

*Nous remercions également les examinatrices de ce travail Prof. **Khlifi-touhami Fatima** et **Dekdouk Nadia**. Nous vous adressons nos sincères remerciements et nos profonds respects pour l'intérêt que vous apportez à ce travail.*

Notre remerciement s'adresse également à tous nos professeurs pour leur générosité et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles

Enfin, nous tenons à remercier chaleureusement tous nos enseignants, du primaire au niveau universitaire, pour leurs grands efforts et leur grande patience avec nous

Merci....

Dédicaces

Dieu soit loué, l'histoire est terminée. J'ai levé mon chapeau et dit au revoir aux années qui se sont écoulées. Je dédie ce mémoire

À ma très chère maman

La mer d'amour et de tendresse et au pouls qui habite dans mes veines, ma tendre mère. Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Je t'aime mama.

À mon très cher père

Tu as toujours été à mes cotés pour me soutenir et m'encourager. Que se travail traduit ma gratitude et mon affection. Je t'aime papa.

À mes très chers frères Islam et Sohaib et mes belles sœurs Maissa, Loulou et Hiba.

À mon très cher oncle Ali et à ma très chère tante Souad

Mes deuxièmes parents que la vie nous a donnés, merci beaucoup pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez donné, c'est inestimable. Je t'aime tellement.

À ma très chère grand-mère Zahra

Source de bonheur, d'amour, de tendresse, de courage, de beauté et de rire, que Dieu te protège et te garde pour nous tous.

À mon amour Salah

Merci pour tous les encouragements, la motivation, l'amour et le soutien que vous m'avez toujours donné. Je vous souhaite tout le meilleur et le succès dans votre vie, que Dieu vous protège. Je t'aime tellement, mon cher.

À ma belle-sœur Kouki

Merci ma chère amie pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez donné tout le temps et je vous souhaite une vie heureuse pleine d'amour et de succès, je t'aime.

À tous mes amis Noria, Maissa, Rawya, Rayan, Nour, Insaf qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

MANEL

Dédicaces

À mon très cher père

Pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, pour son amour et ses encouragements. Que ce travail, soit pour vous, un faible témoignage de ma profonde affection et tendresse. Qu'ALLAH le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.

À ma très chère mère

Autant des phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Qu'ALLAH te protégé et te donne la santé, le bonheur et longue vie.

À mes frères Alaedinne et Djaber et ma sœur Amani que j'aime tant

Pour leur petit mot et leur soutien

À Al-Houda

Qui a été a mes cotés tous au long de cette année qui a partagé avec moi beaucoup de choses.

À tous la promo que j'aime tant un par un.

NORIA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à tous ceux que j'aime et respecte, tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette recherche

Tout d'abord, à mes chers parents pour leurs sacrifices et leur éducation, pour leur soutien moral et matériel pendant toute ma vie. Ils ont été à mes côtés et partager avec moi mes rêves, mes joies, et mes espérances, que Dieu les garde.

À la famille Boussaâda et Belgaghbi

À ma sœur Nardjess mon tous qu'elle a étaient toujours avec moi et présente dans toutes mes décisions

À mon frère Mohamed Salah et sa femme Rym

À mon frère Zakaria

À mes neveux Aze Eddine et Youcef

À mes cousins et cousines

À toutes mes chères copines Widyen, Afnene, Oumeima, Meissa, Raouia, Noria, Ilhem, Nahla et Hayem

À Manoula ma chère binôme

À toute la promo « Toxicologie » 2020/2021

ROUKIA

EFFET CYTOTOXIQUE DE LA CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER COLORECTAL.

RÉSUMÉ

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent, le dépistage précoce diminue la morbidité et la mortalité. L'Algérie enregistre près de 6.500 nouveaux cas du cancer colorectal (CCR), dont 3.500 chez les hommes et 3.000 cas chez les femmes, selon les registres du cancer de l'Institut national de santé publique (INSP). Les anticancéreux 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, le profil des patients, d'une cure de chimiothérapie à l'autre. Ils peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou curatifs et des conseils pratiques. Nous spéculons que l'utilisation des marqueurs de toxicité liée à la chimiothérapie peuvent conférer une meilleure gestion des effets secondaires des médicaments en adaptant les protocoles de chimiothérapie selon le profil pharmacogénétique de chaque patient.

Mots clés : CCR, Les anticancéreux, thérapeutique, la chimiothérapie, les médicaments, les dosages, les effets toxiques et indésirables, marqueurs de toxicité.

CYTOTOXIC EFFECT OF CHEMOTHERAPY IN COLORECTAL CANCER.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer, early detection decreases morbidity and mortality. Algeria has recorded nearly 6,500 new cases of colorectal cancer (CRC), including 3,500 in men and 3,000 cases in women, according to the cancer registers of the National Institute of Public Health (INSP). Anticancer drugs constitute a large family divided into therapeutic classes. Each is characterized by its mechanism of action and the toxic and unwanted effects they cause. Indeed, while anticancer chemotherapy stops the growth and multiplication of cancer cells, it also attacks healthy cells which are responsible for certain extreme adverse effects on the body. The toxic effects of chemotherapy vary depending on the drugs used, the dosage, the person, from one course of chemotherapy to another. They can be limited or avoided with preventive or curative treatments and practical advice. We conclude that the introduction of toxicity markers evaluation in chemotherapy may help to minimize side effects treatment through the adaptation of chemotherapy protocols by identifying the pharmacogenetic profile of each patient.

Key words: CCR, Anticancer, therapeutic, chemotherapy, drugs, dosages, toxic and adverse effects, toxicity markers.

التأثير السام للخلايا للعلاج الكيميائي في سرطان القولون و المستقيم.

الملخص

سرطان القولون والمستقيم (CRC) هو ثالث أكثر أنواع السرطانات شيوعاً، ويؤدي الاكتشاف المبكر إلى تقليل معدلات الإصابة بالأمراض والوفيات. تسجل الجزائر ما يقرب من 6500 حالة جديدة من سرطان القولون والمستقيم ، بما في ذلك 3500 عند الرجال و 3000 حالة عند النساء، وفقاً لسجلات السرطان للمعهد الوطني للصحة العامة (INSP). تشكل الأدوية المضادة للسرطان عائلة كبيرة مقسمة إلى فئات علاجية. تتميز كل منها بآلية عملها والتأثيرات السامة والغير المرغوب فيها التي تسببها. في الواقع، بينما يوقف العلاج الكيميائي للسرطان نمو الخلايا السرطانية وتكاثرها، فإنه يهاجم أيضاً الخلايا السليمة المسؤولة عن بعض الآثار الضارة الشديدة على الجسم. تختلف التأثيرات السامة للعلاج الكيميائي باختلاف الأدوية المستخدمة، والجرعة، والشخص، من دورة علاج كيميائي إلى أخرى، يمكن الحد منها أو تجنبها بالعلاجات الوقائية أو العلاجية والنصائح العملية. نستنتج أن إدخال تقييم علامات السمية في العلاج الكيميائي قد يساعد في تقليل علاج الآثار الجانبية من خلال تكييف بروتوكولات العلاج الكيميائي عن طريق تحديد ملف علم الوراثة الدوائية لكل مريض.

الكلمات المفتاحية : CRC ، الأدوية المضادة للسرطان ، العلاجات ، العلاج الكيميائي ، الأدوية ، الجرعات ، التأثيرات السامة والضارة ، علامات السمية.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION	1
--------------------	---

CHAPITRE 1 : CANCER COLORECTAL

1 Rappel anatomique, histologique du Gros intestin	3
1.1 Anatomie du Gros intestin	3
1.2 Histologie du Gros intestin	4
1.3 La physiologie du Gros intestin	5
2 La physiopathologie du CCR ‘‘Carcinogénèse colorectale’’	6
2.1 Les principales voies de signalisation dérégulées dans le cancer colorectal	10
3 Epidémiologie et incidence du cancer colorectal.....	11
3.1 Les facteurs de risque de CCR	13
3.1.1 Facteurs de risques exogènes	13
3.1.2 Détermination des groupes à risques	14
4 Diagnostic et traitement du cancer colorectal.....	15
4.1 Diagnostic du cancer colorectal	15
4.2 Classification du cancer colorectal	17
4.3 Traitement du cancer colorectal.....	19
4.4 Chirurgie	19
4.4.1 Laparotomie ou Coeliotomie	20
4.4.2 La cœlioscopie	21
4.5 Radiothérapie	22
4.6 Traitements médicamenteux	22
4.6.1 Immunothérapie	22
4.6.2 Thérapies ciblées	24
4.6.2.1 Thérapies ciblées anti-EGFR	26
4.6.2.2 Anticorps anti-VEGF	26

Chapitre II : CHIMIOThERAPIE ET TOXICITE

1	La chimiothérapie	28
1.1	Définition de la chimiothérapie	28
1.1.1	Chimiothérapie adjuvante	28
1.1.2	La chimiothérapie des cancers colorectaux métastatiques	31
1.2	Médicaments de chimiothérapies	33
1.2.1	5-FLUOROURACILE (5-FU)	33
1.2.1.1	Présentation de la molécule	33
1.2.1.2	Pharmacocinétique et métabolisme du 5-FU.....	33
1.2.2	IRINOTECAN	35
1.2.2.1	Présentation de la molécule	35
1.2.2.2	Pharmacocinétique et métabolisme de l'Irinotécan.....	36
1.2.3	OXALIPLATINE.....	37
2	Toxicité liée à la chimiothérapie.....	38
2.1	Toxicité digestive	38
2.2	Toxicité cutanéomuqueuse	41
2.3	Toxicité hématologique	42
2.4	Toxicité organique spécifique	44
2.4.1	Toxicité hépatique	44
2.4.2	Toxicité neurologique	46
2.4.3	Toxicité rénale	48
3	Les marqueurs de toxicité de la chimiothérapie	51
	CONCLUSION GENERALE	53
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	
	ANNEXES	

Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluoro Uracil
ADN : Acide Desoxyribo Nucléique
APC : Adenomatous Polyposis Coli
ACE: Angiotensin Converting Enzyme
AKT: Serine Threonine kinase
AMM: Autorisation de Misesur le Marché
APC: 7-ethyl-10-[4-N- (5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyl oxycamptothecin
AGLs: Acides Gras Libre
ABCB1: ATP Binding Cassette sub family B member 1
BAX: Bcl-2–Associated X
BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CCR : Cancer ColoRectal
CCRM: Cancer ColoRectal Métastatique
CIN: Chromosomal INstability
CIMP: CpG Island Methylator Phenotype
CpG: Cytosine Phosphate Guanine
CA19: Cancer Antigen 19
CTLA-4: T Lymphocyte Associated protein 4
CEA: Carcino Embryonic Antigen
CD3: Cluster of Differentiation 3
CAPOX: Oxaliplatine + Capécitabine
CPT: CamPtoThécine
CPT-11: 7-ethyl-10-[4-(1-piperidinopiperidino] carbonyl oxycamptothecin
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
COX-2: Cyclo OXYgénase 2
DPD: Dihydro Pyrimidine Déshydrogénase
DPYD: Dihydro Pyrimidine Dehydrogenase
EGF: Epithelial Growth Factor
EGFR: Epithelial Growth Factor Receptor
ERCC1: Excision Repair Cross Complementation genes 1
ERCC2: Excision Repair Cross Complementation genes 2
XRCC1: X-Ray Cross Complementing genes
Flt 1: Vascular endothelial growth factor receptor 1
FOLFOX: Oxaliplatine + LV5FU2
FOLFIRI : Irinotecan + 5-FU + Leucovorin
FUH2: 5-Fluoro-5, 6-diHydro Uracile
FUPA: 5-Flouro Uréido Propionique
FBA: α Fluoro β Alanine
GSTT1: Glutathione S Transferase Theta 1
GSTM1: Glutathione S Transferase Mu
HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
HTA: Hyper Tension Artérielle
Hb: HémogloBine
IgG1: Immuno Globulin G 1
IgG2: Immuno Globulin G 2
IgG: Immuno Globulin G
IL-8: Interleukin 8

INCa: Institut National du Cancer
IL-1 β : Interleukin1 β
IL-6: Interleukin6
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
K-ras: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene
KDR: kinase Domain Region
LV5FU2: Acide folinique + 5-FU
LV: LeucoVorin
MLH1: MutL Homolog 1
MSI-H: Micro Satellite Instability High
MSI-L: Micro Satellite Instability Low
MS-S: Micro Satellite Instability Stability
MSI: Micro Satellite Instability
MMR: Mis Match Repair
MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase
mPTP : Pore de Transition de Perméabilité Mitochondriale
MAPK : Protéine kinase Activée par les Mitogènes
MTHFR: Methylene Tetra Hydro Folate Reductase
NK: Natural Killer
NF- κ B: Nuclear Factor kappa B
NPC: 7-ethyl-10- (4-amino-1-piperidino) carbonyl oxycamptothecin
NMDA : N Méthyl D Aspartate
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
PI3K: Phospho Inositide 3 Kinase
PD-L1: Programmed Death Ligand 1
PD-1 : Death Protein 1
PAF: Polypose Adénomateuse Familiale
PKC: Protéine kinase C
RAS: RAAt Sarcoma
RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RCT: Radio ChimioThérapie
ROS: Reactive Oxygen pecies
RT: RadioThérapie préopératoire
SMAD: Small Mothers **against** Decapentaplegic
SN-38: 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin
SN-38G: Glucuronidated **SN38**
SHNA: Stéatose Hépatique Non Alcoolique
TGF β RII: Tranforming Growth Factor Receptor II
TP53: Tumor Protein p53
TNM: Tumor Node Metastasis
TGF- α : Transforming Growth Factor α
TNF- α : Tumor Necrosis Factors α

Liste des figures

Figure. 01 : Anatomie du gros intestin	3
Figure. 02 : Anatomie du rectum	4
Figure. 03: Schéma histologique montrant les différentes couches de la paroi du gros intestin	5
Figure. 04 : Etapes deCarcinogénèse colorectal	7
Figure. 05 : Classification moléculaire du CCR	8
Figure. 06 : Les voies de signalisations du cancer colorectal	10
Figure. 07 : Variationsgéographiquesdel'incidenceducancerColorectal	11
Figure. 08 : Incidence et taux de mortalité des différents types de cancers dans le monde	12
Figure.09 : Fréquence du risque de survenue du CCR	15
Figure. 10 : Examen endoscopique	16
Figure. 11 : Résection d'un polype sous endoscopie	16
Figure. 12 : Schéma récapitulatif des stades du cancer colorectal	18
Figure. 13 : Différents types de résection intestinal	20
Figure. 14 : Etapes delaparotomie	21
Figure. 15 : Cœlioscopie/laparoscopie	22
Figure. 16 : Cibles des inhibiteurs des checkpoint, CTLA4 et PD1	23
Figure. 17 : Les différents médicaments de la thérapie ciblée et son mode d'action dans le CCR	25
Figure. 18 : Chronologie de l'évolution du protocole de chimiothérapie systémique chez les patients atteint du CCR	29
Figure. 19 : LV5FU2 standard	29
Figure. 20 : LV5FU2 simplifié.....	29
Figure. 21 : Décision thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique	32
Figure. 22 : Structure du 5-FU et ses métabolites	33
Figure. 23 : Différentes voies d'action du 5-FU	34
Figure. 24 : structure et activité de la Camptothécine	35
Figure 25 : Métabolisme de l'Irinotécan	37
Figure. 26 : structure de l'Oxaliplatine	37
Figure. 27 : processus de pathogènesede la Mucositis induite par chimiothérapie	40

Figure. 28 : Mécanisme d'hépatotoxicité induite par chimiothérapie	46
Figure. 29 : Mécanisme d'induction de la néphrotoxicité par différents agents chimiothérapeutiques	48
Figure. 30 : mécanisme de néphrotoxicité induit par cisplatine	51

Liste des tableaux

Tableau. 01 : Voies génétiques de la carcinogenèse colique	9
Tableau. 02 : Classification en TMN	17
Tableau. 03 : classification en stade	19
Tableau. 04 : Différents types de l'immunothérapie	24
Tableau. 05 : les différents médicaments anti-EGFR	26
Tableau. 06 : Anticorps monoclonaux utilisés dans les thérapie ciblées	27
Tableau. 07 : Molécules utilisées dans le cancer colorectal métastatique	32
Tableau. 08 : classification des effets indésirable de chimiothérapie selon le CTCAE	38
Tableau. 09 : Classification du degré de la toxicité cutanéomuqueux	42
Tableau. 10 : Hépatotoxicité induite selon le type de chimiothérapie	45

A decorative border consisting of two parallel lines forming a rectangle. At each of the four corners, there is a circular ornament with a smaller circle inside, resembling a rivet or a decorative knob.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) constitue un problème de santé majeur dans le monde, par sa morbidité et sa mortalité, le nombre de patient atteint du cancer ne cesse d'augmenter chaque année, environ 1 million de nouveaux cas sont diagnostiqués et plus de 1.5 millions de personnes décèdent de cette pathologie, soit environ 8 % de tous les décès seront liés au CCR (1).

Le CCR est l'une des pathologies les plus fréquentes. En effet, il arrive en 2ème position des cancers chez la femme (après le cancer du sein) et en 3ème position des cancers chez l'homme (après le cancer de la prostate et le cancer du poumon) (2).

Il occupe le second rang des affections malignes en termes d'incidence et de mortalité dans les pays riches (Amérique du Nord, Nouvelle Zélande, Australie, Europe). En France, le CCR est le premier cancer chez les deux sexes confondus. Le CCR est plus rare en Amérique du Sud, en Asie à l'exception du Japon. Il est surtout rare en Afrique noire (3).

En Algérie, l'incidence du CCR demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation. Le CCR survient le plus souvent de manière sporadique associée à une prédisposition génétique avec un taux de 5 % des cas (4).

À l'heure actuelle, on ne connaît pas la cause de la formation et le développement des adénomes, on sait toutefois que le tabagisme, l'alimentation riche en graisses et pauvre en fibres, la consommation excessive d'alcool et la surcharge pondérale sont impliquées dans la survenue de cette maladie (4).

La chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie constituent des moyens thérapeutiques avec une mortalité postopératoire de 3,4 % en moyenne (5).

Des traitements de plus en plus efficaces du CCR sont maintenant disponibles. Les traitements à base de 5-fluorouracil (5-FU) et d'acide folinique (LV) caractérisaient les premières combinaisons de traitement efficace du CCR (6).

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 de chimiothérapie (7).

Ce travail vise à élucider les différentes toxicités associées aux traitements de

chimiothérapie reportés dans la littérature, et les classées selon l'organe atteint et le médicament impliquer dans cette toxicité dans l'espoir d'identifier des marqueurs de toxicité induite par la chimiothérapie afin de moduler et gérer ses effets secondaires.

Dans ce contexte, nous avons réparti cette thèse en deux parties, la première partie décrit le mécanisme de pathogenèse du CCR et illustre les différents facteurs associés à son développement, ainsi les modalités de prise en charge thérapeutique y compris la chimiothérapie.

Cependant, la deuxième partie identifie les différents protocoles de chimiothérapies utilisés dans le traitement du CCR ainsi le mécanisme d'action des agents thérapeutiques, et les types de toxicité relative.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gingras D, Béliveau R. Colorectal cancer prevention through dietary and lifestyle modifications. *Cancer microenvironment: official journal of the International Cancer Microenvironment Society*. 2011;4(2):133-9.
2. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2006;14(6):505-15.
3. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(4):191-7.
4. Abbas A, Rechreche H, Brinet R, Boulkhiout S, Souilah N, Benali M. Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profiles of 62 colorectal cancers cases in Jijel province (Algeria). *Journal of Fundamental and Applied Sciences*. 2018;10(1):59-82.
5. Moro A, Mehta R, Tsilimigras DI, Sahara K, Paredes AZ, Bagante F, et al. Prognostic factors differ according to KRAS mutational status: A classification and regression tree model to define prognostic groups after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *Surgery*. 2020;168(3):497-503.
6. Gill S, Blackstock AW, Goldberg RM. Colorectal cancer. *Mayo Clinic proceedings*. 2007; 82(1):114-29.
7. Kotake M, Aoyama T, Munemoto Y, Doden K, Kataoka M, Kobayashi K, et al. Multicenter phase II study of infusional 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, and oxaliplatin, plus biweekly cetuximab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (CELINE trial). *Oncology letters*. 2017;13(2):747-53.



CHAPITRE I
CANCER COLORECTAL

Chapitre I : Cancer Colorectal (CCR).

1 Rappel anatomique, histologique du Gros intestin

1.1 Anatomie du gros intestin

Le côlon est l'un des segments du gros intestin, étendu sur une longueur d'environ 1,45 m à 1,65 m, s'étale de la valvule iléo-cœcale à la jonction recto-sigmoïdienne. Il est composé du cæcum, l'appendice, le côlon ascendant, l'angle colique droit (hépatique), le côlon transverse, l'angle colique gauche (splénique), le côlon descendant et le sigmoïde (**Figure. 01**) (1).

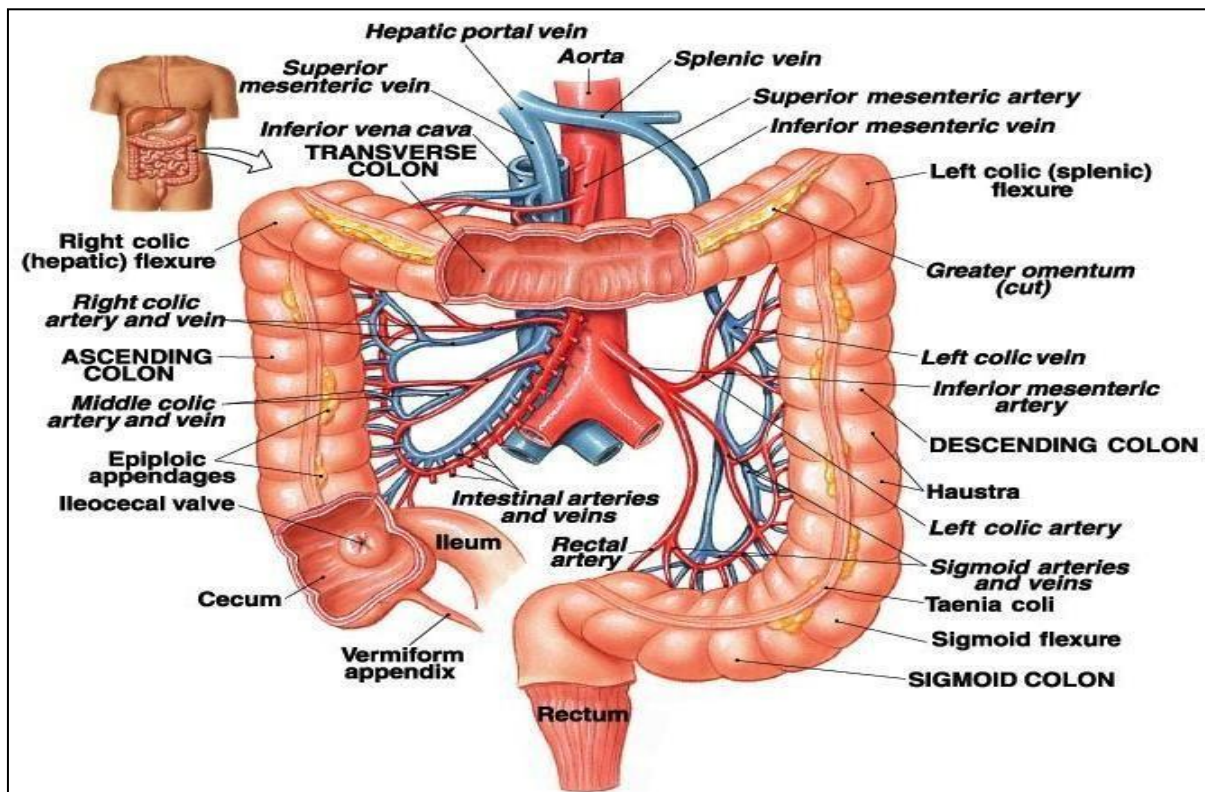


Figure. 01 : Anatomie du gros intestin (2).

Suivi par un segment de forme cylindrique et mesure entre 15 et 18 cm de long appelé Rectum. Il est situé à l'intérieur du petit bassin. C'est la partie terminale du tube digestif. Il est étroit au niveau de sa jonction avec le côlon sigmoïde et plus large ensuite.

Le rectum est de forme cylindrique, sa longueur est entre 15 et 18 cm, commence par l'**ampoule rectale**, dilatée, et termine par orifice rétréci le **canal anal** (3, 4).

Il est situé en avant du squelette osseux constitué par le sacrum et le coccyx, et en arrière de la

vessie et de la prostate chez l'homme, et du vagin et de l'utérus chez la femme (5).

Il peut être réparti en trois segments de la partie supérieure à l'intérieur (**Figure. 02**) :

- **Le haut rectum**, segment supérieur de l'ampoule rectale située au-dessus du cul-de-sac de Douglas.
- **Le bas rectum**, segment inférieur de l'ampoule rectale, qui descend jusqu'au bord supérieur des releveurs.
- **Le rectum périnéal ou canal anal**, constitue la partie terminale du tube digestif, s'étendant du rectum à la peau pileuse à la marge de l'anus. C'est le segment le plus fixe et le plus étroit du rectum. Il est situé dans la partie médiane du périnée postérieur, au-dessous du plancher des releveurs, entre les deux fosses ischio-rectales, le canal anal s'étend en un court trajet depuis le diaphragme pelvien des releveurs en haut jusqu'à l'orifice anal en bas, s'étend entre 0 et 3-4 cm de la marge anale (6).

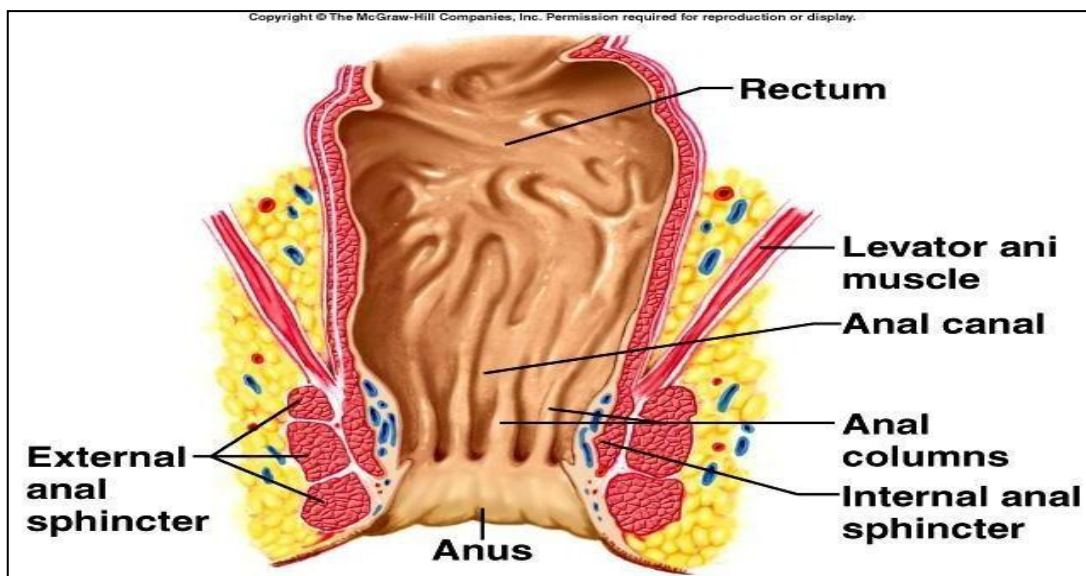


Figure. 02 : Anatomie du rectum (2).

1.2 Histologie du Gros intestin

Le colon et le rectum constitue le gros intestin, au niveau histologique tous les deux sont répartis en quatre couches, disposés de la périphérie à la profondeur en muqueuse, sous muqueuse, musculuse et séreuse (**Figure 3**) (7).

- **La muqueuse** : Elle Comprend trois couches.
 - a- **L'épithélium**, il est retrouvé à l'interface du colon au côté de la lumière intestinale, il est composé d'une seule couche de cellules réparties en deux types, des cellules sécrétrices du mucus (exocrines) et des cellules qui libèrent les hormones (endocrines). Ce sont des cellules à renouvellement rapide (les cellules épithéliales régénèrent chaque 48h) (8).

- b- La lamina propria**, représente la barrière immunologique du colon, composée d'une couche de tissu conjonctif lâche très riche en capillaires sanguins et lymphatiques, en leucocytes et autres cellules du système immunitaire (8).
- c- La muscularis mucosa**, composée d'une couche de cellules musculaires lisses, caractérisée par la présence des plis à la surface, appelés « **haustrations** » permettant un mouvement mécanique de l'épithélium à travers les contractions musculaires (8).
- **Couche séreuse (couche externe)**, il s'agit d'un tissu adipeux vascularisé, couvert par le péritoine. En outre il n'existe pas de péritoine au niveau du moyen et du bas rectum. Le tissu adipeux périrectal au-delà de la musculature est nommé mésorectum (9).
 - **Une couche musculaire**, constituée de fibres musculaires lisses, organisée en deux couches épaisses ; une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale, dotée d'un plexus nerveux responsable de l'innervation végétative du tube digestif (9).
 - **Une couche sous muqueuse**, située entre muscularis mucosae et la musculature, elle est composée de tissu conjonctif et dotée d'un plexus nerveux de Meissner, irriguées en vaisseaux sanguins et lymphatiques (9).

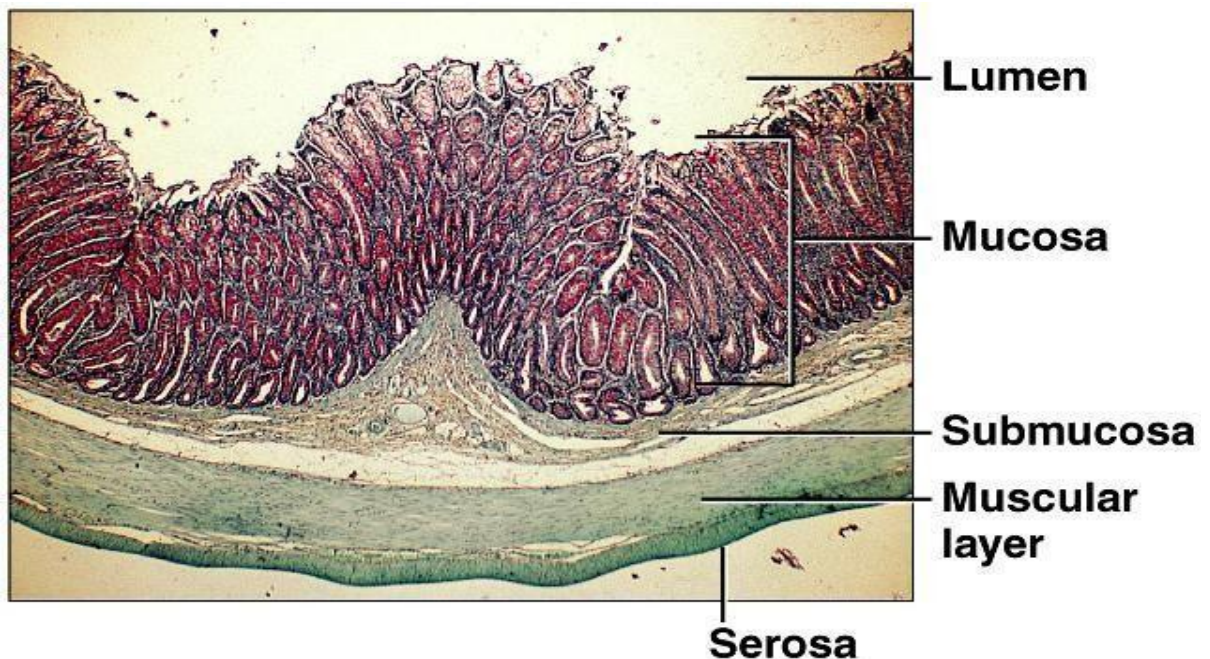


Figure. 03 : Schéma histologique montrant les différentes couches de la paroi du gros intestin (10).

1.3 La physiologie du gros intestin

Le gros intestin est l'organe principal de la réabsorption de l'eau et des électrolytes, ainsi c'est le lieu de transit et de stockage du contenu intestinal.

Dont le stockage se fait uniquement au niveau du sigmoïde. Et les autres parties présentent les

lieux du transit (11).

Les principaux rôles du gros intestin sont (10) :

- Le stockage des déchets.
- Réabsorption de l'eau.
- Le Maintien l'équilibre hydrique de l'organisme
- L'absorption de certaines vitamines telles que la vitamine K par exemple. Cette absorption se fait sous contrôle nerveux et hormonal.
- Transformation des résidus alimentaires liquides de l'intestin grêle en matière fécale.
- La lubrification des fèces et leur propulsion vers le rectum, l'entreposage et l'évacuation maîtrisée des selles.

La fonction digestive est assurée par la flore intestinale abondante, constituée de bactéries commensales, assurant la dégradation des résidus alimentaires et la synthèse des vitamines (11).

2 La physiopathologie de CCR “*Carcinogénèse colorectale*”

La carcinogénèse colique est définie par une succession d'étapes bien connues, qui procure sa transformation maligne : cryptes aberrantes, adénome précoce, adénome tardif, dysplasie, cancer et métastases.

D'après le modèle proposé par **Vogelsteinet al.** La carcinogénèse est une séquence multi-étapes résultant d'une accumulation des altérations génétiques chronologiquement déterminées (**Figure. 04**) (12).

On distingue deux formes des cancers colorectaux :

- **Formes sporadiques** : résultent des anomalies génétiques produites uniquement dans les cellules somatiques, et représentent les formes majoritaires des CCRs avec **80 %** des cas.

- **Formes familiales (Héréditaires)** : résultent des altérations génétiques retrouvées dans les cellules germinales, il existe deux types des formes héréditaires ; la polypose adénomateuse familiale (PAF) (13), et Le cancer colorectal héréditaire non polyposique (ou Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC) ou appelé également le syndrome de **Lynch**. Ils surviennent chez les patients à prédisposition génétique et représentent **15 %** des cas des CCRs (14, 15).

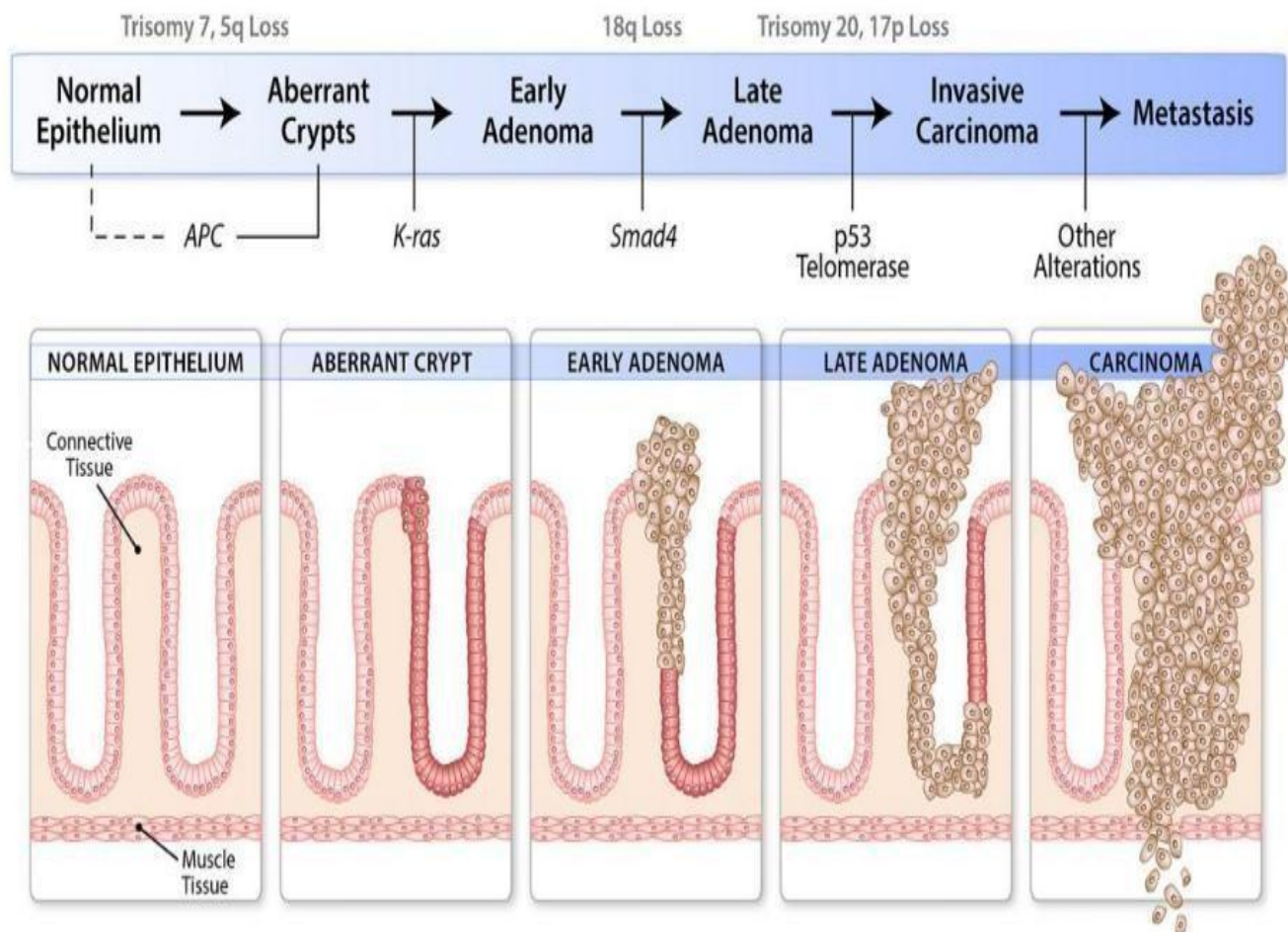


Figure. 04 : Étapes de Carcinogénèse colorectal (16).

La transformation maligne des cellules épithéliales normales en cellules tumorales, résulte à l'accumulation des altérations génétiques qui vont dépasser le seuil de contrôle du cycle cellulaire, ce qui favorise la survie et une prolifération anarchique des cellules de l'épithélium colique (17).

Les cellules tumorales se caractérisent par des mutations ponctuelles au sein de leurs gènes, ainsi que par une instabilité génomique importante ; toutes deux conduisant à l'altération de l'expression de certains gènes (**Tableau. 01**) (**Figure. 05**) (18).

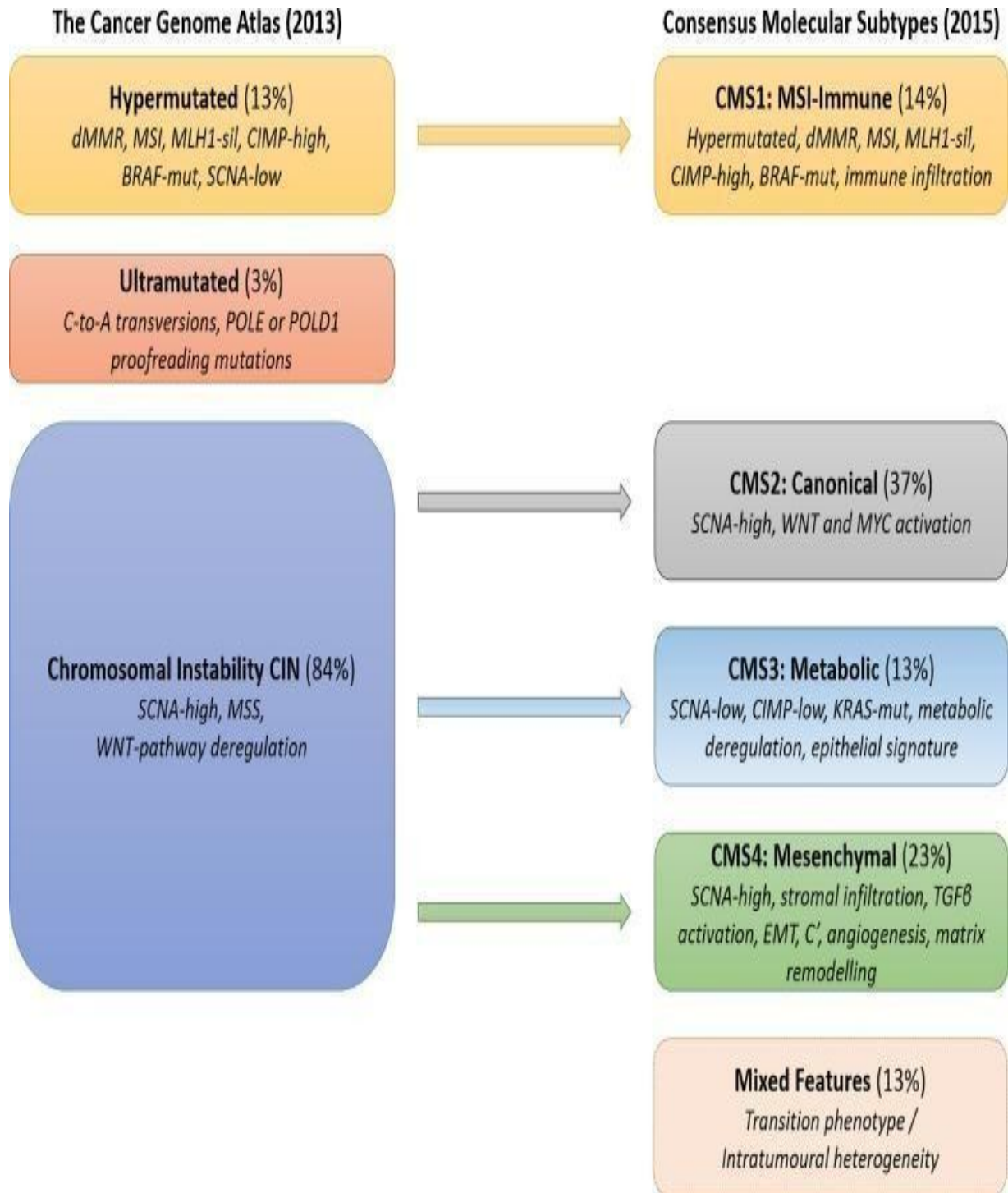


Figure. 05 : Classification moléculaire du CCR (19)

Tableau. 01 : Voies génétiques de la carcinogenèse colique (20-22).

Voies génétiques	L'instabilité chromosomique	L'instabilité microsatellitaire	L'hyperméthylation des îlots CpG
Abréviation	CIN	MSI	CIMP
Fréquence	80 à 85 % des cancers colorectaux Sporadiques (CCRS).	15 % des CCR. 3 % des MSI associées au syndrome de Lynch 12 % dans les CCRS.	10 à 12 % des CCRS.
Caractéristiques	Elle caractérise la majorité des cancers de formes sporadiques et se retrouve dans tous les cas de polypose adénomateuse familiale (PAF). Quatre phases se distinguent de ce modèle : l'initiation, la promotion, la progression et l'invasion	Des petites séquences d'ADN caractérisées par des répétitions d'une base ou de deux bases ou bi-nucléotide, identiques. Caractérisée par la présence d'une instabilité dans les zones microsatellites. -Lié à un défaut de réparation de l'ADN dû à une mutation somatique des gènes MMR (MisMatch Repair).	Ils correspondent à des séquences nucléotidiques localisées dans la région promotrice des gènes et caractérisées par une répétition du motif Cytosine-Guanine (CpG). Cette voie a deux caractéristiques : la mutation précoce du gène BRAF et l'hyperméthylation des régions riches en dinucléotides cytosine et guanine, appelés îlots CpG (CpG island methylator phenotype, CIMP).
Risques	Chaque phase est associée à une mutation ou à une délétion de gène : mutation d'Apc pour l'initiation, mutation de K-ras pour la promotion, délétion de 18q et mutation de TP57 pour la progression.	Ces altérations mènent à un dysfonctionnement du cycle cellulaire et de l'apoptose avec inhibition des gènes TGF β RII et BAX.	Ces modifications de l'ADN peuvent inhiber l'expression de certains gènes suppresseurs de tumeurs comme le gène MLH1.
Phénotype	/	- IMS élevé (MSI-H) : déterminé par la présence d'au moins deux microsatellites instables sur cinq testés. - IMS bas (MSI-L) : lorsque le taux d'instabilité est d'un micro-satellite sur cinq. - Stabilité MS (MS-S) : lorsqu'aucun micro-satellite instable sur cinq testés n'est retrouvé.	/

2.1 Les principales voies de signalisation dérégulées dans le CCR

Au début des années 1990, les travaux de l'équipe de **B. Vogelstein** ont permis de décrire différents événements génétiques liés à la progression tumorale intestinale. Ces études ont mis en évidence des mutations aussi bien dans des oncogènes que des gènes suppresseurs de tumeurs. Plus récemment, il a été caractérisé par l'implication de ces gènes, retrouvés fréquemment mutés, dans des voies de signalisation (23). Cinq voies de signalisation sont très impliquées dans la carcinogenèse colique, comme dans de nombreux autres cancers : Wnt/ β -caténine, EGFR/RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT, TGF β /SMAD, et TP53 (**Figure. 06**).

Quel que soit le type d'instabilité génomique impliqué dans le CCR ; instabilité chromosomique, instabilité microsatellitaire ou instabilité épigénétique (24). Même s'il existe différentes voies de carcinogenèse, les voies de signalisation impliquées dans la transformation maligne des CCR restent relativement identiques elles-mêmes dérégulées au cours de la cancérogénèse intestinale (23).

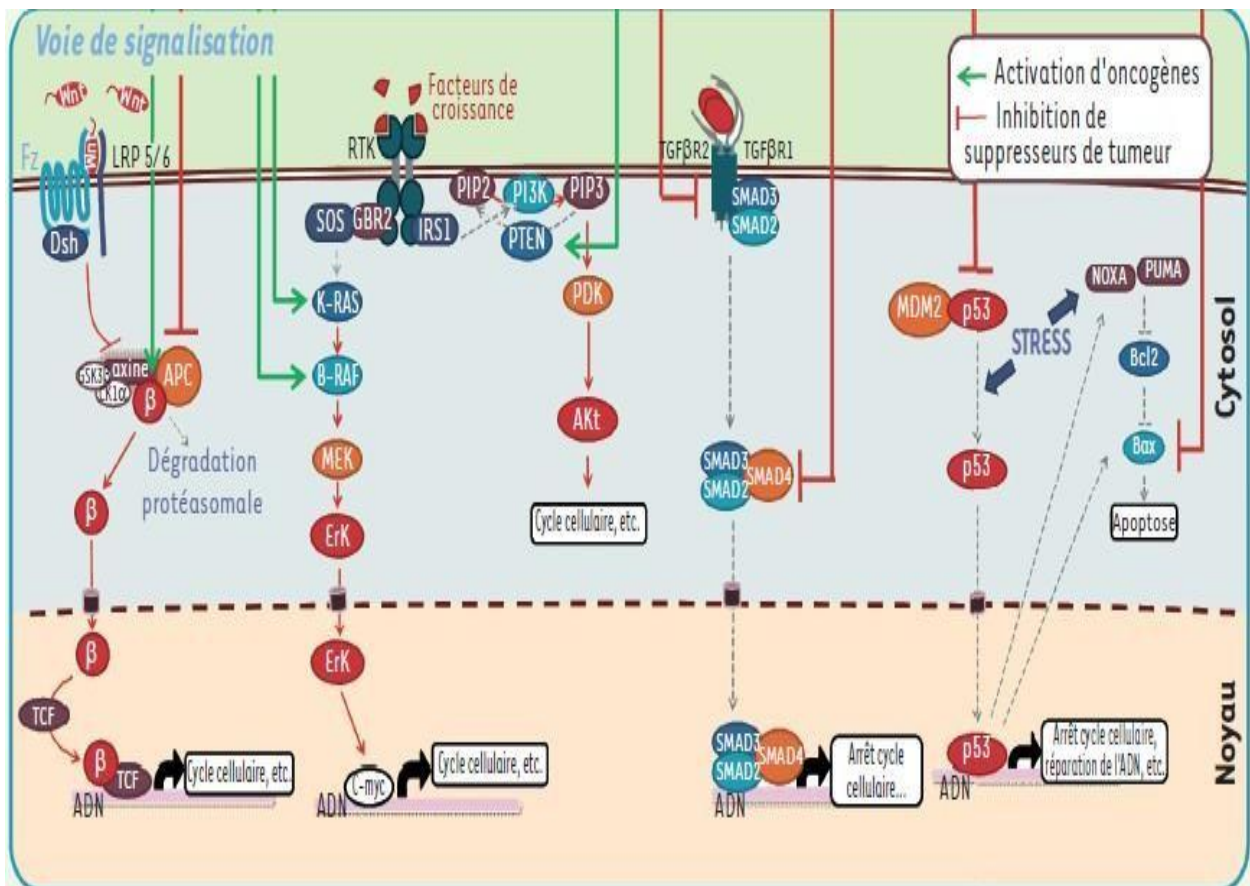


Figure. 06 : Les voies de signalisations du CCR (25).

3 Epidémiologie et incidence du CCR

Le CCR est un problème de santé majeur. Il représente le 3^{ème} cancer le plus diagnostiqué dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein (Figure. 07) (26).

Incidence mondiale du cancer

Répartition des 12,7 millions de nouveaux cas estimés, taux d'incidence standardisés sur l'âge et cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans les différentes régions du monde

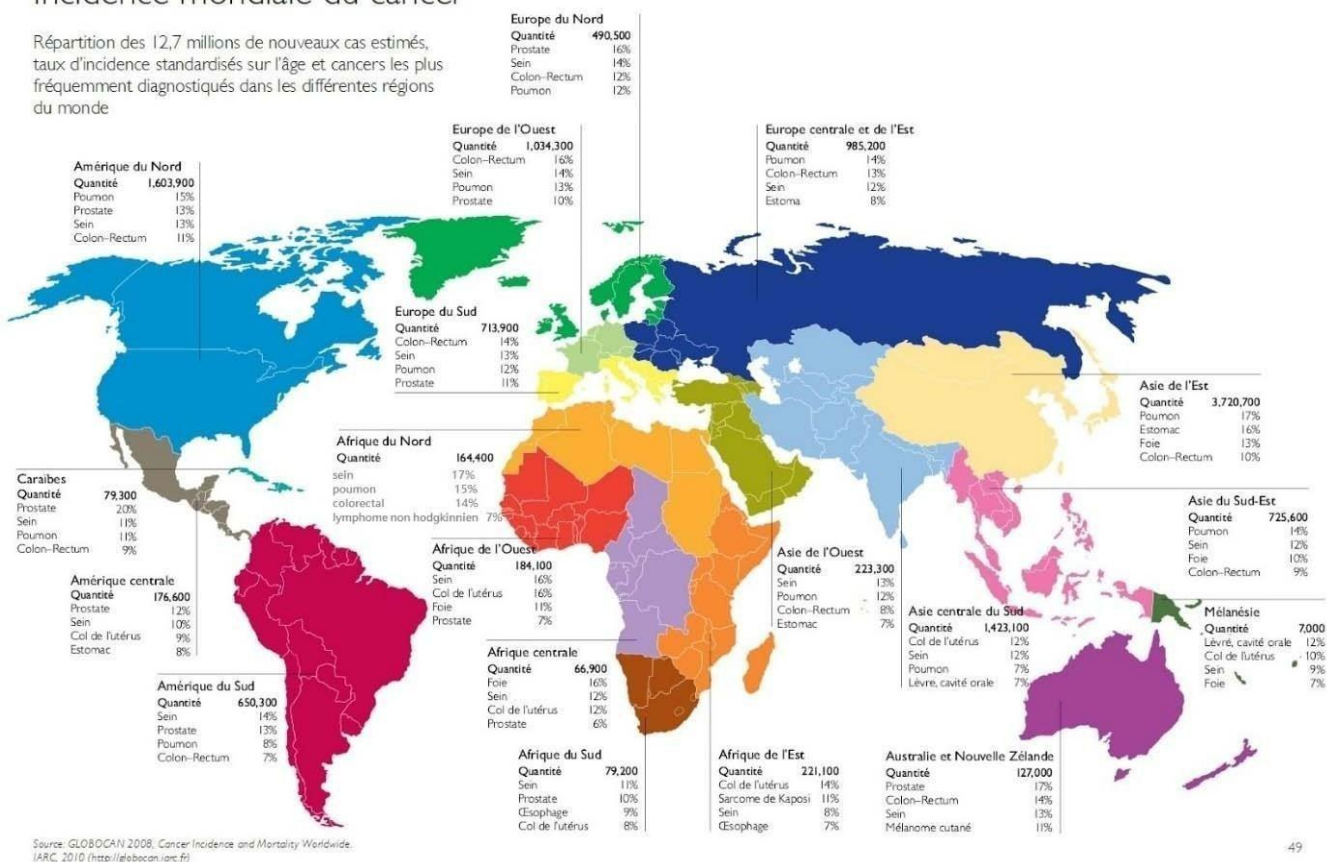


Figure. 07 : Variations géographiques de l'incidence du CCR (27).

À l'échelle mondiale, 1,8 million de nouveaux cas de CCR ont été enregistrés en 2018, soit une augmentation de 10 % par rapport à 2012, où 1,36 million de cas avaient été enregistrés pour les deux sexes, il se classe deuxième chez les femmes après le cancer du sein (823 303 cas : 9,5 %) et en troisième position chez l'homme, après le cancer de la prostate et du poumon (1 026 215 cas : 10,9). En termes de mortalité, il se situe au deuxième rang des décès et donc la deuxième cause de décès dans le monde avec au moins 881 000 décès/an (Figure. 08) (28).

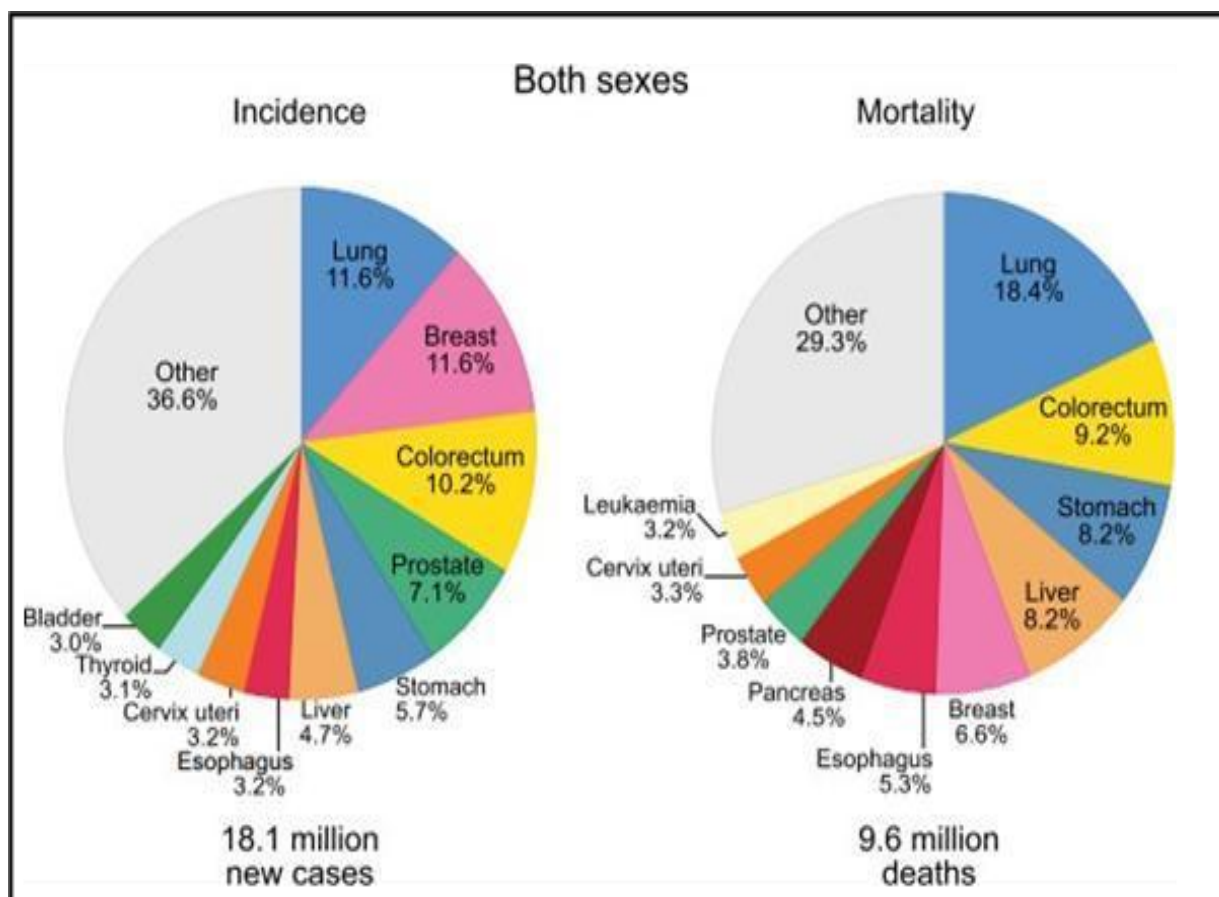


Figure. 08 : Incidence et taux de mortalité des différents types de cancers dans le monde (28).

En Europe

Le cancer colorectal se caractérise par une répartition géographique très inégale, représentant 10 % de tous les cancers en Europe (29, 30).

En France, les cancers colorectaux se classent au troisième rang des cancers et au deuxième rang des décès par cancer. Le nombre de nouveaux cas a été estimé à 40 500 et le nombre de décès liés à ce cancer à 17 000, avec un taux de récurrence de 14 %, selon les estimations de l'Institut national du cancer (INCa). Il est responsable de 65 % des décès par cancer

En Afrique

En Afrique, le cancer du gros intestin se classe au cinquième rang (61 846 nouveaux cas : 5,9 % enregistrés en 2018 dans les deux sexes), après le cancer du foie, le cancer de la prostate, le cancer du col de l'utérus et le cancer du sein. Ce cancer a été identifié comme la sixième cause de décès en Afrique pour les deux sexes (36 365 décès : 6,01 %) (30).

En Tunisie, le cancer colorectal est classé au premier rang de tous les cancers chez les deux sexes, avec un taux d'incidence de 12.4/100,000, représentant 8,2 % chez les hommes et 7,8 % chez les femmes (31).

Au Bénin et au Niger, les cancers colorectaux représentent respectivement 9,8 % et 1,2 % de tous les cancers (32).

En Algérie

En Algérie, le CCR représente 7,8 % de tous les cancers, malgré le fait que l'incidence du CCR est en constante augmentation, son incidence est encore faible par rapport aux pays développés.

En effet, les CCR sont devenus les premiers cancers digestifs chez les deux sexes, surclassant le cancer de l'estomac et il s'est classé troisième parmi tous les types de cancer, et c'est donc l'un des types de cancer les plus courants (30). L'incidence du CCR en **2018**, était de **5 573** nouveaux cas (**10,4 %**). Ce type de cancer se classe au deuxième rang chez l'homme comme cancer le plus fréquent après le cancer du poumon. Chez la femme, le cancer du côlon vient au deuxième rang après le cancer du sein (**11 847** nouveaux cas : **40,7 %**) (33).

Le taux de mortalité par CCR en Algérie se situe au 3ème rang des décès avec 2 984 décès estimés en 2018 tous sexes confondus, derrière le cancer du sein (3 367 décès) et le cancer du poumon (3 826 décès). Il représente près de 11.7 % des décès par cancers (30).

3.1 Les facteurs de risque de CCR

3.1.1 Facteurs de risques exogènes

Les facteurs de risque connus de cancer colorectal sont les suivants :

- Un âge de plus de 50 ans
- Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales :
 - ✓ Maladie de Crohn : augmentation du risque de 3 à 10 %,
 - ✓ Rectocolite Hémorragique : augmentation du risque de 2 à 18 %
- Antécédent personnel/familial de cancer colorectal ou d'adénome,
- Prédispositions ou pathologies génétiques : syndrome de Lynch, PAF...
- Consommation excessive de viande rouge, alcool, tabac, obésité

3.1.2 Détermination des groupes à risques

Les facteurs de risque des CCR sont bien connus et divisent la population entre : Personnes à risque moyen (cas général), à risque élevé et à risque très élevé (**Figure. 09**). Les stratégies de dépistage peuvent être déterminées en fonction du niveau de risque par cette classification (34).

- a. **Risque moyen :** Comprend les personnes de la population générale de plus de 50 ans sans antécédents de CCR ou autres cancers favorisant.
- b. **Risque élevé :** Les personnes concernées ont un risque 1,5 à 5 fois supérieur au risque moyen. Ce risque élevé est la conséquence soit :
 - Une prédisposition génétique en cas d'antécédent familial de CCR ou d'adénome chez un parent proche.
 - Une inflammation chronique en cas de rectocolite hémorragique
 - La maladie de Crohn après de nombreuses années d'évolution. Ce contexte de surrisque n'est présent que dans moins de 20 % des CCR.
- c. **Risque très élevé :** Représentent 1 à 3 % de la population. Ce sont les patients qui ont une prédisposition héréditaire, à savoir :
 - Le syndrome de Lynch (3 %) est lié à une mutation d'un des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN et conduit à des cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire
 - La polypose adénomateuse familiale (1 %). Est liée à une mutation du gène APC et conduit à des cancers colorectaux avec instabilité chromosomique.

Au sens de l'Organisation Mondiale de la Santé, la prévention est un ensemble des actions qui favorisent la santé individuelle et collective. Elle peut être primaire, pour éviter le développement des cancers (**voir annexe I**). Elle peut aussi être secondaire, car elle vise à permettre un diagnostic et un traitement précoces par un dépistage (**voir annexe II**) (35).

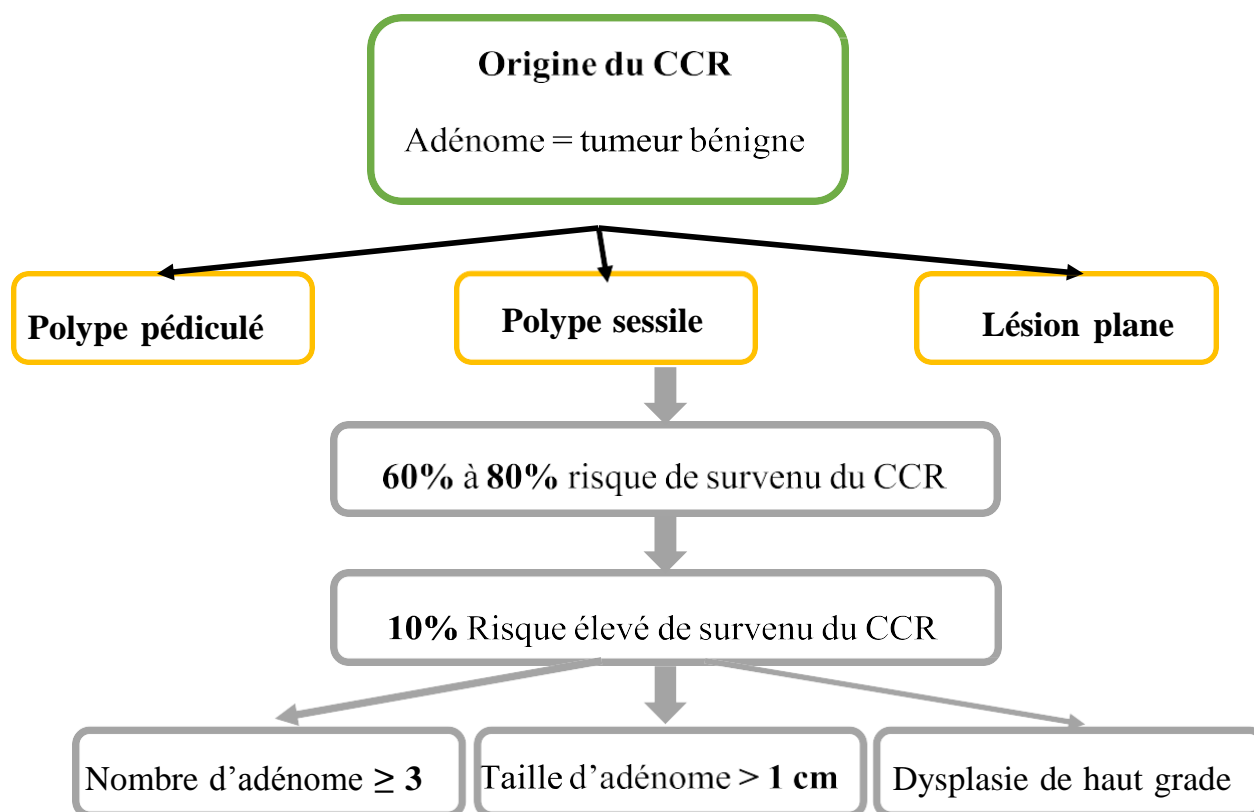


Figure. 09 : Fréquence du risque de survenue du CCR (35).

4 Diagnostic et traitement du CCR

4.1 Diagnostic du CCR

Le diagnostic du cancer colorectal nécessite différents examens, après avoir reçu le patient en consultation ; un interrogatoire est réalisé par le clinicien en recherchant principalement les facteurs de risques, les antécédents personnels et familiaux. En suite le patient est orienté vers un examen clinique afin de pouvoir évaluer l'état général du patient, examiner l'abdomen et touchers pelviens et palpation des aires ganglionnaires (36).

En cas, d'examen positif, une coloscopie est programmée à la recherche d'anomalies de la muqueuse colique, exemple : dysplasies, polypes, ou masses tumorales détectables (**Figure. 10**). Accompagnée par un bilan biologique à la recherche des marqueurs tumoraux (ACE, CA19). Et compléter par un bilan d'imagerie qui repose sur la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection du produit de contraste (37).

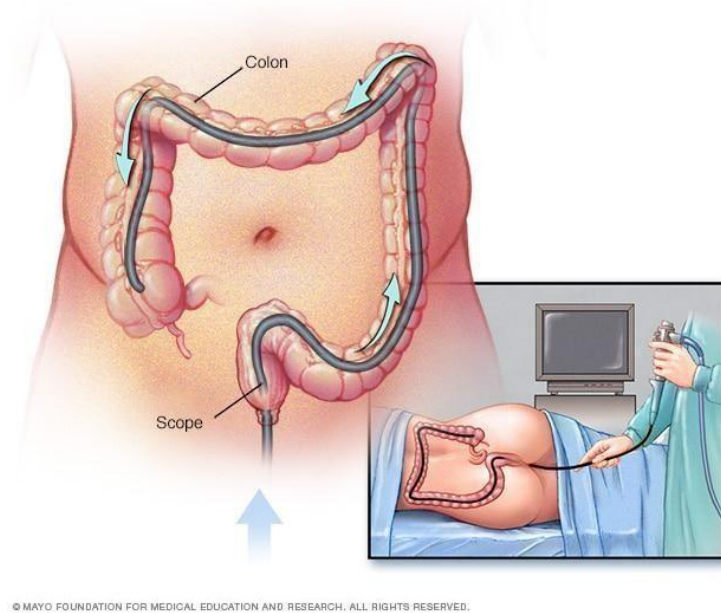


Figure. 10 : examen endoscopique (38).

Si des masses suspectes sont détectées en coloscopie, le patient est orienté vers une exploration anatomopathologique, qui consiste à une biopsie afin de confirmer le type de polype, lésions retrouvées (dysplasie de bas grade ou haut grade) ainsi le degré de malignité (tumeur bénigne ou maligne) (**Figure. 11**) (38).

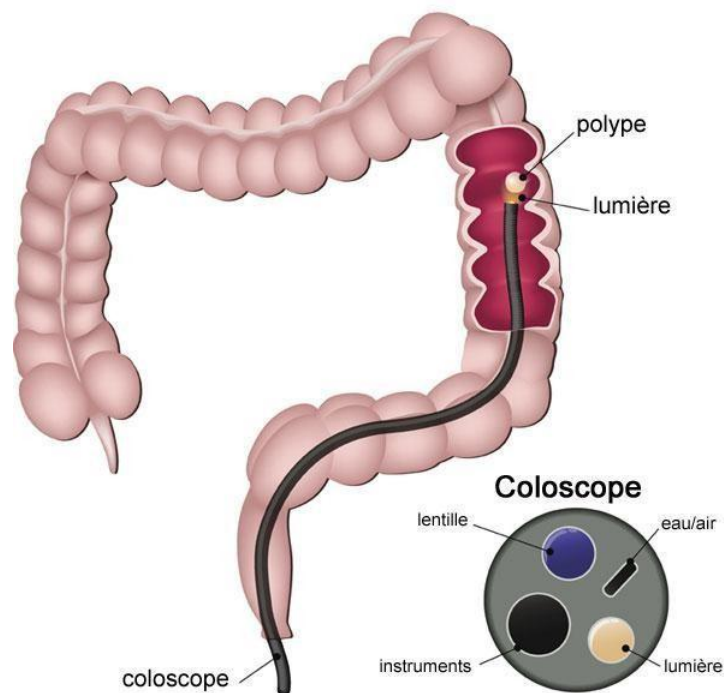


Figure. 11 : Résection d'un polype sous endoscopie (39).

4.2 Classification du CCR

Le système de classification des cancers TNM (Tumor/Node/Metastasis) est un système reconnu internationalement et qui décrit le degré d'infiltration et d'extension d'une tumeur maligne à un moment donné dans un organe particulier (40).

Il permet au clinicien de (41) :

- Déterminer la stratégie thérapeutique adéquate.
- Prédire le pronostic de la maladie et la survie.
- Évaluer la réponse tumorale aux traitements.
- Faciliter l'échange d'informations entre les centres hospitaliers.

La classification TNM des CCR est actualisée régulièrement par « The American Joint Committee on Cancer ». La dernière mise à jour a été publiée en octobre 2017, révélant la 8^{ème} édition de la classification TNM, d'autres sites tumoraux ont été introduits afin de permettre la stabilité tumorale ainsi d'améliorer l'évaluation du pronostic de la maladie (**Tableau. 02**) (42).

Tableau. 02 : Classification en TNM (42)

TUMEUR = T	GANGLIONS = N (Node)	METASTASES = M
<p>T0 : tumeur non démontrable cliniquement</p> <p>Tis : carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux</p> <p>T1 : envahissant la sous-muqueuse</p> <p>T2 : envahissant la musculature</p> <p>T3 : envahissant la sous-séreuse</p> <p>T4 : pénétrant le péritoine viscéral et/ou envahissant au moins une structure/organe de voisinage</p> <ul style="list-style-type: none"> - T4a : pénétration du péritoine viscéral - T4b : envahissement d'une structure de voisinage 	<p>N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N1 : 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux</p> <ul style="list-style-type: none"> - N1a : 1 ganglion régional - N1b : 2-3 ganglions régionaux - N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique <p>N2 : ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux</p> <ul style="list-style-type: none"> - N2a : 4-6 ganglions lymphatiques régionaux - N2b : ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux 	<p>M0 : pas de métastases à distance</p> <p>M1a : métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion (s) lymphatique (s), autre que régional)</p> <p>M1b : métastases dans plusieurs organes ou péritonéales</p>

En général, elle décrit l'extension anatomique des cancers selon trois critères :

- **L'extension tumorale (T, Tumor)**, dont 5 niveaux d'envahissement de la paroi du côlon (T0 ou Tis pour T in tissue, T1, T2, T3, T4) sont identifiés.
- **Le statut ganglionnaire (N, Nodes)**, dont 3 niveaux d'extension ganglionnaire (N0, N1, N2) sont déterminés.
- **Le statut métastatique (M, Metastasis)**, qui détermine la présence ou non de métastases (M0, M1).

Quatre stades tumoraux sont alors définis en fonction de ce statut TNM, avec chacun une survie à 5 ans et un risque de récurrence (**Tableau. 03**) (**Figure 12**) (43).

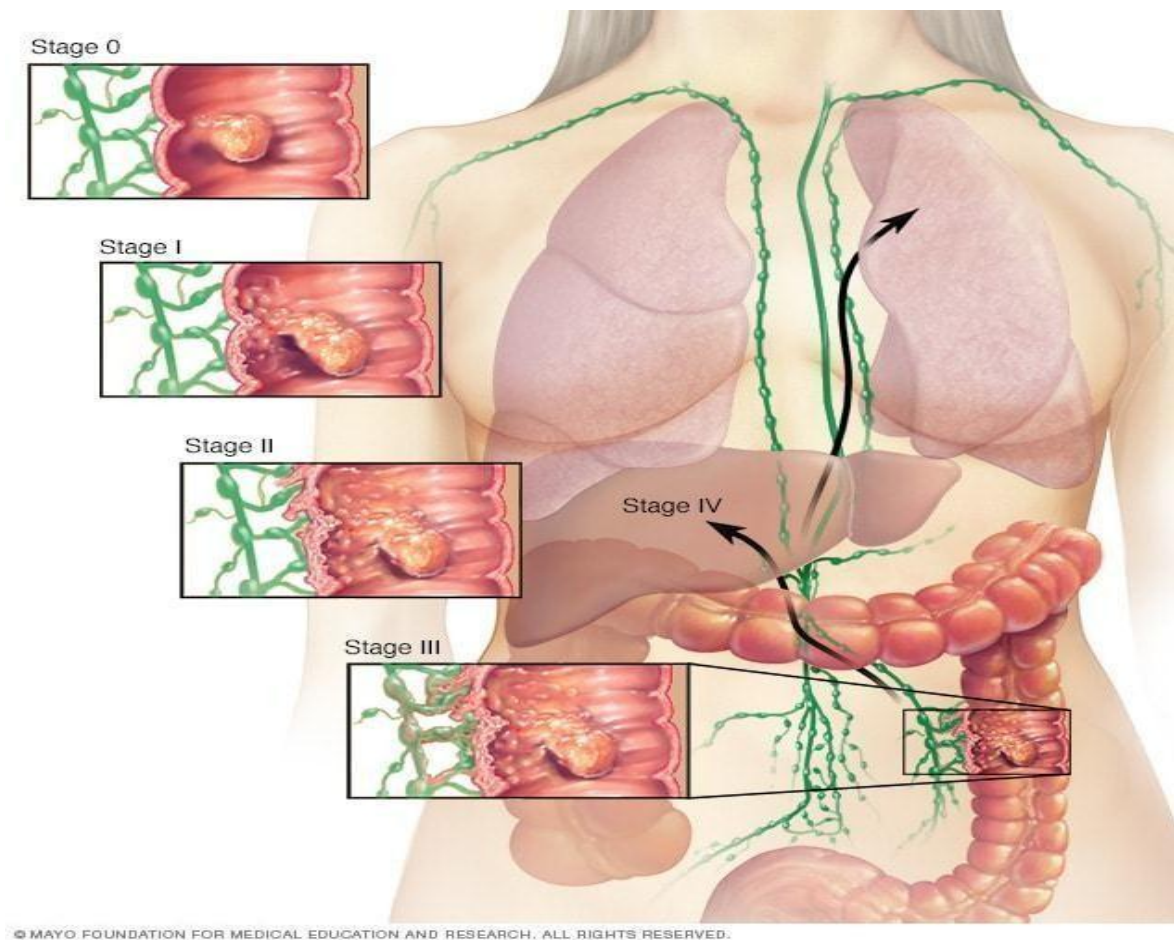


Figure. 12 : Schéma récapitulatif des stades du cancer colorectal.

Tableau. 03 : classification en stade (43).

Stade	Tumeur Pt	Ganglions N	Métastases M
0	PTis	/	/
I	pT1-2	/	/
IIA	pT3	N0	M0
IIB	pT4a		
IIC	pT4b		
IIIA	Pt1-T2 et Pt1	N1/N1c-N2a	/
IIIB	Pt3-T4a, Pt2-T3, Pt1-T2	N1/N1c-N2a-N2b	
IIIC	Pt4a, Pt3-T4a, Pt4b	N2a-N2b-N1-N2	
IVA	Tout T	Tout N	M1a
IVB			M1b
IVC			M1c

4.3 Traitement du CCR

Plusieurs types de traitements sont disponibles pour le cancer colorectal, divisés en traitements localisés ; la chirurgie et la radiothérapie et traitements spécifiques ; la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Le choix du traitement dépend ; de la localisation de tumeur ou la tumeur est réapparue (récidive), le stade d'infiltration, la taille de la tumeur, et l'état général du malade (44).

4.4 Chirurgie

Le traitement des cancers colorectaux repose principalement sur la chirurgie, historiquement c'est le premier traitement oncologique. À ce jour, la chirurgie constitue la démarche capitale de la prise en charge thérapeutique. Elle consiste à la suppression du segment du côlon ou du rectum atteint par la tumeur en respectant une marge saine de 10 cm (**Figure. 13**). Elle peut s'effectuer par laparotomie ou par coelioscopie (45).

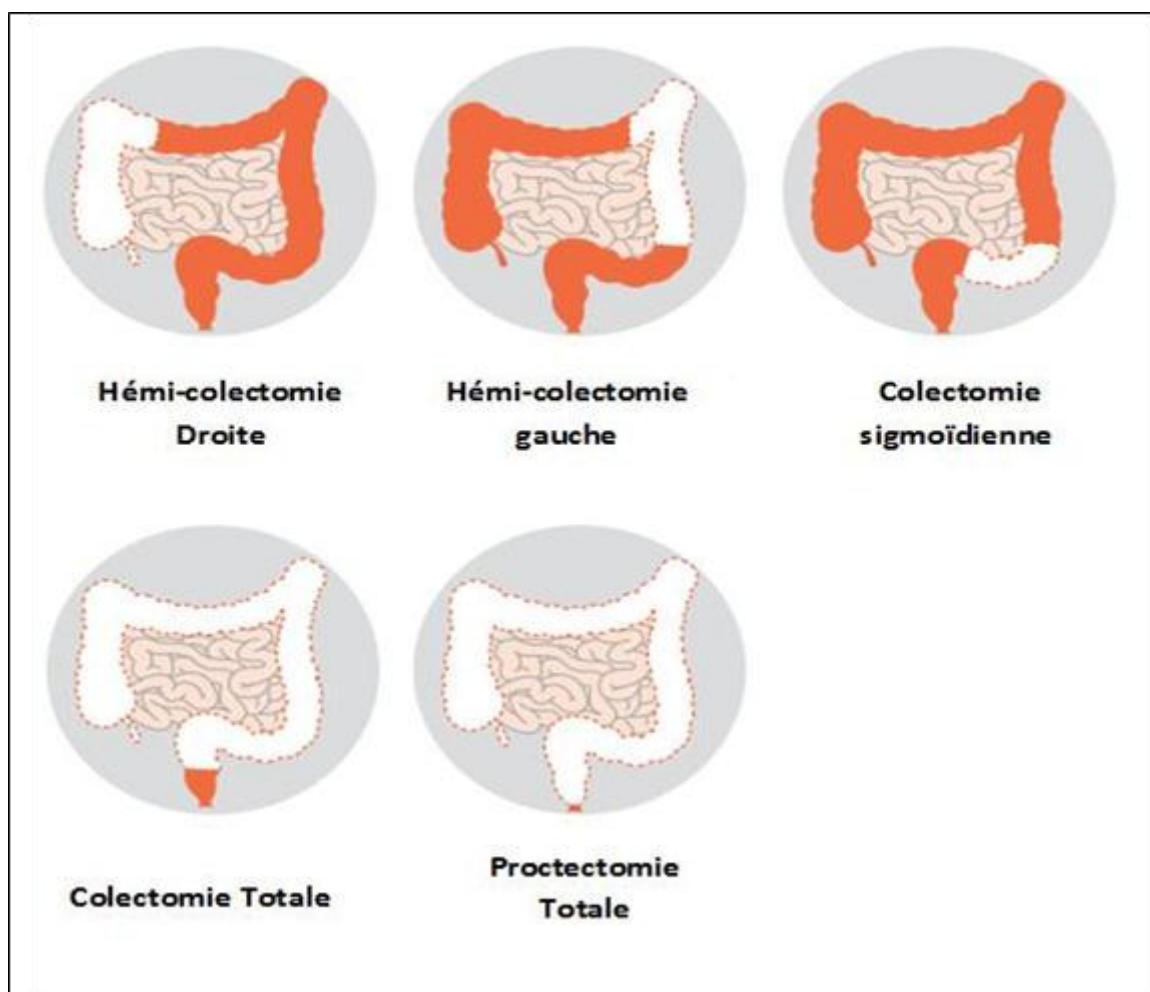


Figure. 13 : Différents types de résection intestinale (46).

4.4.1 Laparotomie ou Coeliotomie

Étymologiquement la coeliotomie est le terme le plus correcte, car le grec « Koilia » signifie le ventre, tandis que « lapara » signifie le flanc. Or, nous adoptons le terme laparotomie pour être en adéquation avec la littérature internationale (47).

Laparotomie désigne la résection d'une partie ou la totalité du colon par voie ouverte, c'est l'opération classique assurée suite à une ouverture verticale de 8-20 cm environ au milieu du ventre (**Figure. 14**).

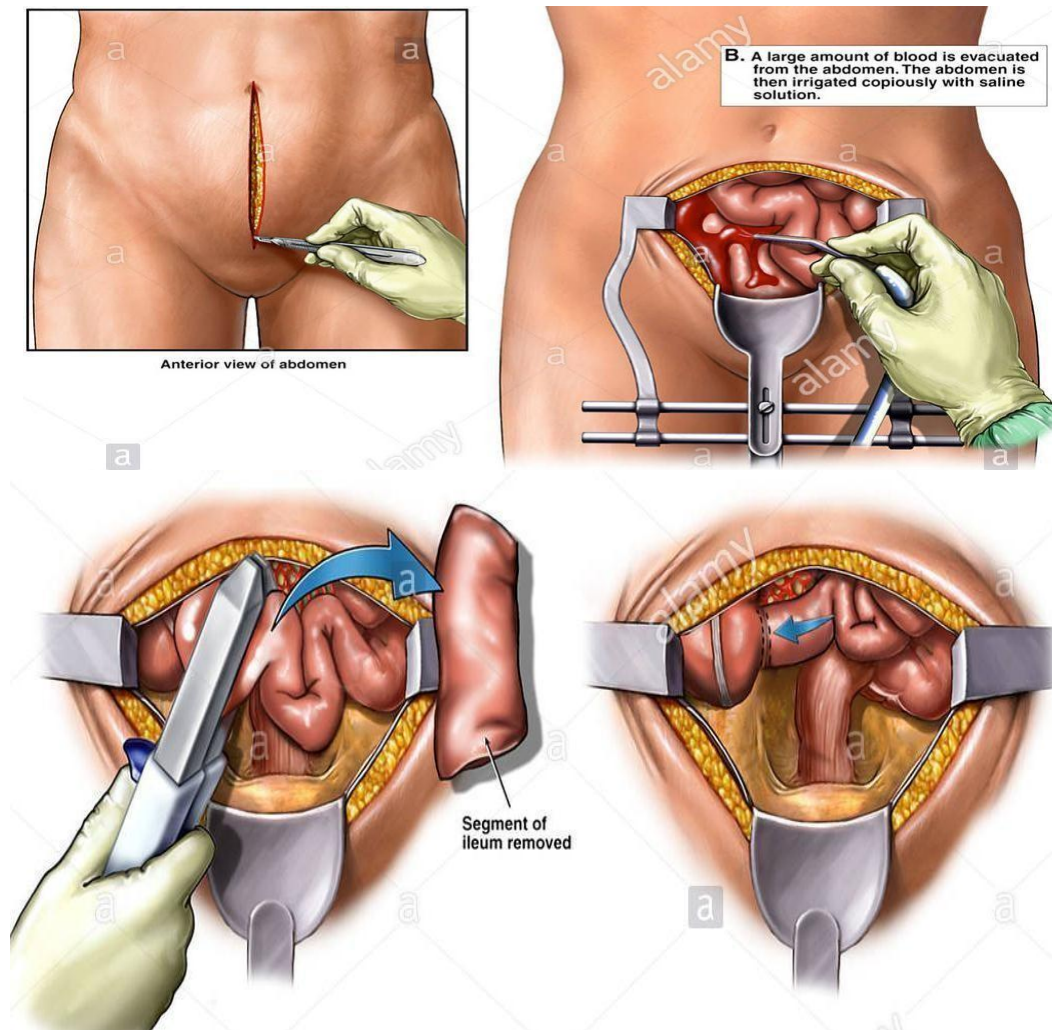


Figure. 14 : Étapes de la parotomie (48).

4.4.2 La coelioscopie

La coelioscopie (prononcer cé-lio : de « coelio- » ventre et « — scopie » regarder : « regarder dans le ventre, encore appelée : Laparoscopie « laparo- » paroi et «- scopie » regarder à travers la paroi.

C'est une technique de diagnostic, basée sur l'intervention coelio chirurgicale, elle permet la résection du colon suite à l'introduction d'une caméra et des instruments d'incision longs et fins à travers 3 à 5 petites incisions (5-12 mm) sur l'abdomen (**Figure. 15**). Le confort postopératoire du patient est ainsi nettement amélioré (49).

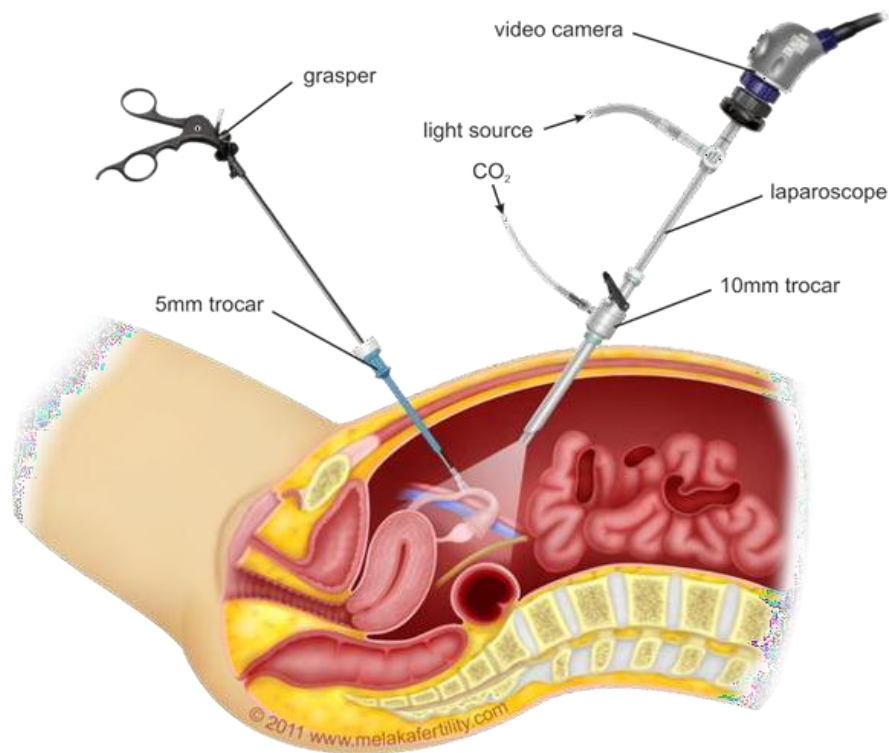


Figure. 15 : Cœlioscopie/laparoscopie (48).

4.5 Radiothérapie

La radiothérapie est basée sur l'exposition du patient à des rayons localisés visant à détruire les cellules tumorales et diminuer la taille de la tumeur. Elle est indiquée selon :

- Le type du cancer,
- Le stade de la tumeur,
- L'état général du patient.

Elle peut être associée avec des médicaments de chimiothérapie qui lui confère plus de sensibilité et efficacité (50).

4.6 Traitements médicamenteux

4.6.1 Immunothérapie

L'immunothérapie est le traitement des cancers qui repose sur le renforcement et la stimulation du système immunitaire du patient afin de détruire les cellules tumorales. L'implication du système immunitaire dans le cancer a été observée depuis plusieurs siècles. Au XVIIIe siècle par le professeur Deidier, remarqua que la scarification de tumeurs avec du pus provenant de furoncle induisait une régression des tumeurs. Ensuite au XIXe siècle,

Docteur W. Busch et F. Fehleisen constatèrent que certaines tumeurs régressaient chez les patients atteints d'une infection à *Streptococcus pyogenes* appelée érysipèle (51).

À ce jour, quatre types d'immunothérapie sont proposés (**Tableau. 04**) :

- a. **Les inhibiteurs des checkpoints** : Il s'agit de l'introduction des substances permettant la suppression de l'inhibition du système immunitaire par les cellules tumorales. Via le blocage des substances immunosupresseur de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T tels que ; T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) (**Figure. 16**) (52).

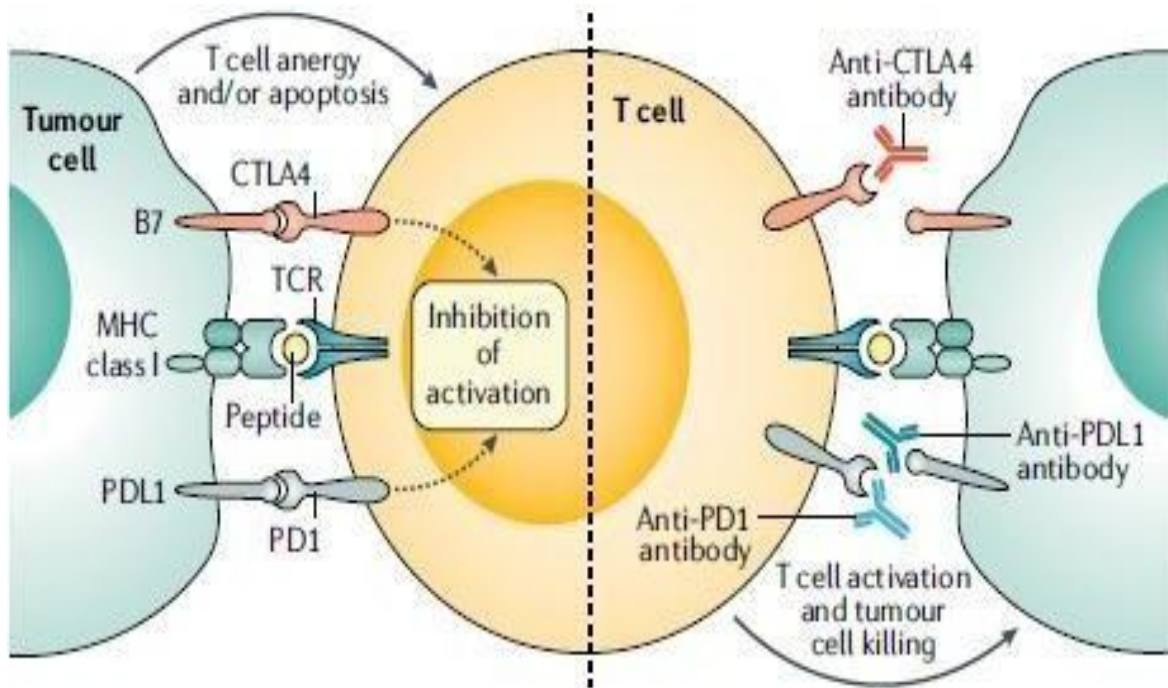


Figure. 16 : Cibles des inhibiteurs des checkpoint, CTLA4 et PD1 (53).

- b. **Vaccin du cancer** : repose sur le principe de l'immunisation passive via l'introduction des cellules autologues ou des gènes vecteurs spécifiques le type d'action souhaitée.
- c. **Thérapie cellulaire adoptive** : Il s'agit de l'introduction des cellules cytotoxiques spécifiques à la tumeur, qui ciblent et détruisent les cellules cancéreuses. Cette approche repose sur le prélèvement des cellules immunitaires cytotoxiques telles que les lymphocytes T et les cellules NK (Natural Killer) des patients, et les exposer à des antigènes tumoraux spécifiques, puis à réinjecter ces cellules activées (54).
- d. **Thérapie des virus oncolytiques** : Consiste à l'utilisation des virus capables d'infecter sélectivement les cellules cancéreuses sans endommager les cellules normales (55).

Tableau. 04 : Différents types de l'immunothérapie (56).

Type	Agents	Mécanisme d'action
Inhibiteurs de points de contrôle	Ipilimumab Tremelimumab Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab Avelumab Duvalumab	CTLA-4 blockage CTLA-4 blockage PD-1 blockage PD-1 blockage PDL-1 blockage PDL-1 blockage PDL-1 blockage
Vaccins contre le cancer	Cellule autologue, peptidique, virale et dendritique	Déclencher une réponse immunitaire anti-tumorale
Transfert cellulaire adoptif	Antigène chimérique lymphocyte T récepteur thérapie	Tuer directement les cellules cancéreuses
Thérapie virale oncolytique	Virus herpès simplex oncolytique, NV 1020	Virus génétiquement modifié ou présent naturellement qui se réplique sélectivement et détruit les cellules cancéreuses sans endommager les tissus normaux.
IDO1-inhibiteurs et agoniste anti-OX40	Epacadostat Indoximod MEDI6469	Améliorer la réponse immunitaire
Anticorps de biphasie des lymphocytes T antigène carcino-embryonnaire	RO6958688	Anticorps bispécifique des lymphocytes T ciblant le CEA sur les cellules tumorales et le CD3 sur les lymphocytes T

4.6.2 Thérapies ciblées

Le manque de spécificité des produits de chimiothérapie actuels provoque un grand nombre d'effets indésirables voire même des résistances secondaires. Les recherches effectuées ces dernières années en biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre les voies de signalisation cellulaire et les altérations caractéristiques des cellules cancéreuses (57).

Il est apparu ainsi une nouvelle génération pharmacologique que l'on appelle thérapies ciblées. 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 (58).

Ces médicaments peuvent avoir pour cible des récepteurs membranaires ou une cible intracellulaire L'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Le VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) (58).

Les inhibiteurs de récepteurs membranaires peuvent être séparés en deux familles selon leur site d'action : ils peuvent être soit des anticorps monoclonaux, qui s'administrent par voie intraveineuse et agissent sur les ligands de récepteurs membranaires ou sur la portion extracellulaire de ces récepteurs, soit des inhibiteurs de tyrosine kinase, qui sont de petites molécules d'administration orale qui agissent sur la portion intracellulaire des récepteurs. Il s'agit donc d'une approche plus rationnelle, plus spécifique et moins toxique (59).

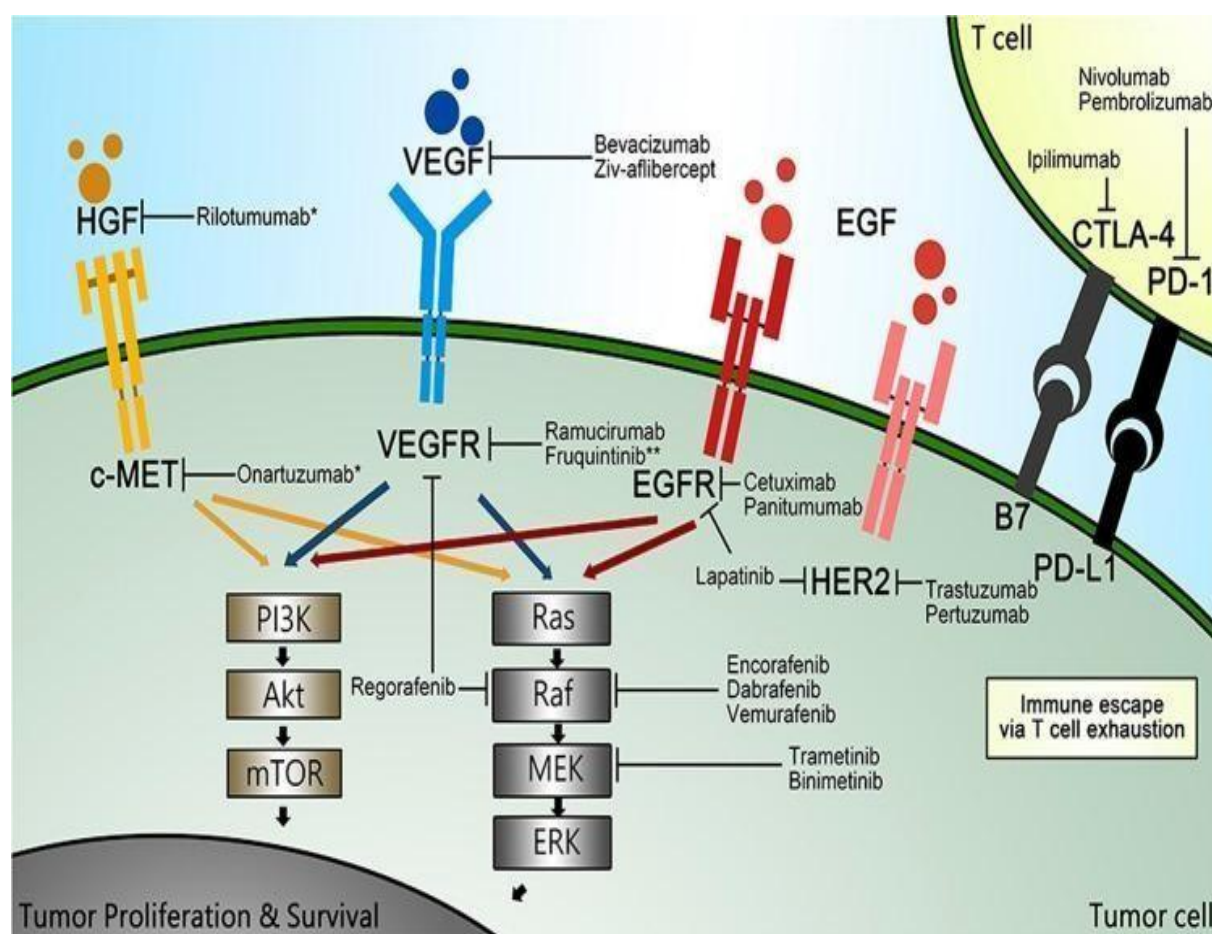


Figure. 17 : Les différents médicaments de la thérapie ciblée et son mode d'action dans le CCR (59).

4.6.2.1 Thérapies ciblées anti-EGFR

Il existe deux catégories principales de molécules anti-EGFR appliquées en clinique ; *les inhibiteurs des tyrosines kinases* du domaine intra cytoplasmique et *les anticorps monoclonaux* dirigés contre le domaine extra-cellulaire (**Tableau. 05**).

Tableau. 05 : les différents médicaments anti-EGFR.

Les anticorps monoclonaux	CETUXIMAB
	PANITUMUMAB
Les inhibiteurs des tyrosines kinases	ERLOTINIB
	GEFITINIB
	AFATINIB

Une surexpression de l'EGFR a été révélée au niveau des cellules tumorales épithéliales, avec un taux supérieur à **100 000** récepteurs/cellule par rapport au taux normal. Causée par une phosphorylation permanente de la tyrosine. Cette surexpression entraîne une inhibition de l'apoptose, et favorise l'angiogenèse et les métastases des tumeurs (60).

Aussi, une mutation génétique a été détectée au niveau des EGFR, affectant son domaine extra-cellulaire ce qui engendre une activation permanente même en absence du ligand. Une surproduction autocrine des ligands activateurs du récepteur EGF ou TGF- α .

L'introduction des thérapies ciblées a permis l'inhibition de l'EGFR, permettant la régression de la tumeur et le blocage de l'angiogenèse. Dans le cancer du côlon et du rectum métastatique, les molécules ayant l'AMM (autorisation de mise sur le marché) sont les **anti-EGFR** (61).

4.6.2.2 Anticorps anti-VEGF

Le Vascular endothelium growth factor (VEGF) est une glycoprotéine soluble impliquée dans la néo-angiogenèse tumorale. En effet, il est indispensable à la prolifération, survie et à la migration des cellules endothéliales. Le VEGF se lie à deux types de récepteurs situés à la surface des cellules endothéliales :

- Le VEGF-R1 ou Flt 1
- Le VEGF-R2 ou KDR (kinase domain region)

Dans les cancers colorectaux, une expression élevée du VEGF est corrélée à l'invasion cellulaire, la densité vasculaire, le développement de métastases ainsi que le pronostic (60).

Tableau. 06 : Anticorps monoclonaux utilisés dans les thérapies ciblées (62, 63).

	CÉTUXIMAB	PANITUMUMAB	BÉVACIZUMAB
Nature	Anticorps monoclonal IgG1 chimérique	Anticorps monoclonal IgG2 entièrement humanisé	Anticorps monoclonal humain de type IgG
Mode d'administration	Voie Intraveineuse	Voie Intraveineuse	Voie Intraveineuse
Posologie	Dose initiale : 400 mg/m ² Dose hebdomadaire : 250 mg/m ²	La dose recommandée -6 mg/kg de poids corporel administrés une fois toutes les deux semaines. Pour des doses >1000 mg -Une durée de perfusion de 90 minutes est recommandée.	Dose recommandée -5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines. -7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines.
Mode d'action	-Bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR aboutissant à une inhibition de la fonction du récepteur. -Bloque la dimérisation du récepteur ainsi que sa phosphorylation et sa liaison avec ses ligands. -Recrute également les cellules immunitaires effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR	- L'internalisation du récepteur. -L'inhibition du développement cellulaire. -L'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'IL-8 qui potentialise la migration des cellules tumorales. -Empêche la dimérisation des récepteurs et leur autophosphorylation	-Inhiber l'angiogenèse, en bloquant la liaison du VEGF à ses récepteurs situés à la surface des cellules endothéliales. -Bloquer la formation des vaisseaux sanguins, nécessaire au développement des tumeurs.
Indication	Indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	Indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) avec un statut RAS non muté (type sauvage).	Utilisé en association à la chimiothérapie dans le traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques.
Type de toxicité	Cutanée Oculaire	Cutanée, Gastro-intestinales Troubles généraux et des anomalies au site d'administration	L'hypertension artérielle (HTA) Les perforations digestives Les complications thromboemboliques et hémorragiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Marieb Elaine N, Lachaîne R. Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie / Elaine N. Marieb ; adaptation française de René Lachaîne. 8e édition ed. Paris: Pearson Education France; 2008.
2. Martini F, Nath JL. Fundamentals of anatomy & physiology. San Francisco: Pearson/Benjamin Cummings; 2009.
3. Schwegler J, Prudhomme C. Le corps humain : anatomie et physiologie 635 illustrations / Johann Schwegler, Runhild Lucius ; ouvrage traduit par le Dr Christophe Prudhomme. Paris: Maloine; 2013.
4. Lacom e M. L'abrégé d'anatomie et de physiologie humaines : les fondaments /au . Malakoff: Éditions Lamarre; 2015.
5. Martin C, Vallet Bt, Riou B. Physiologie humaine appliquée Montrouge: Arnette; 2017.
6. Tortora GJ, Derrickson BH. Anatomie et physiologie. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018.
7. Young B, Heath JW, Wheater PR. Histologie fonctionnelle. Paris: De Boeck Université; 2001.
8. Gartner LP, Hiatt JL, Gartner LP. Concise histology 2011.
9. Lichtenstein GR, Wu GD. Small and large intestine St. Louis, Mo.: Mosby; 2004.
10. Kempf SC, Hortsch M, MacCallum DK. Don MacCallum's Michigan Histology Vol. 2 Chicago: Michigan Publishing; 2017
11. Guénard H. Physiologie humaine [S.l.]: Wolters Kluwer health; 2009.
12. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. Gastrointestinal cancer research : GCR. 2012;5(1):19-27.
13. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2044-58.
14. Chen E, Xu X, Liu T. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and Cancer Syndromes: Recent Basic and Clinical Discoveries. 2018;2018:3979135.
15. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. Annals of internal medicine. 2003;138(7):560-70.
16. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2101-14.e5.
17. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. Nature. 1997;386(6625):623-7.
18. Fearon ER. Molecular Genetics of Colorectal Cancer. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2011;6(1):479-507.
19. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. Virchows Arch. 2016;469(2):125-34.
20. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. Oncology letters. 2018;16(1):9-18.
21. Orsetti B, Selves J, Bascoul-Mollevis C, Lasorsa L, Gordien K, Bibeau F, et al. Impact of chromosomal instability on colorectal cancer progression and outcome. BMC cancer. 2014;14(1):121.
22. Grady WM, Markowitz S. Genomic instability and colorectal cancer. Current opinion in gastroenterology. 2000;16(1):62-7.
23. Amaro A, Chiara S, Pfeffer U. Molecular evolution of colorectal cancer: from multistep carcinogenesis to the big bang. Cancer metastasis reviews. 2016;35(1):63-74.

24. Takami K, Yana I, Kurahashi H, Nishisho I. Multistep carcinogenesis in colorectal cancers. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 1995;26 Suppl 1:190-6.
25. Flanagan DJ, Austin CR. Wnt Signalling in Gastrointestinal Epithelial Stem Cells. 2018;9(4).
26. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(4):191-7.
27. Singh H, Nugent Z, Decker K, Deniers A, Samaddar J, Torabi M. Geographic variation and factors associated with colorectal cancer incidence in Manitoba. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 2017;108(5-6):e558-e64.
28. Fouhi ME, Benider A, Gaëtan KZA, Mesfioui A. Epidemiological and anatomopathological profile of breast cancer at the Ibn Rochd University Hospital, Casablanca. *Pan Afr Med J*. 2020;37:41-.
29. Moro A, Mehta R, Tsilimigras DI, Sahara K, Paredes AZ, Bagante F, et al. Prognostic factors differ according to KRAS mutational status: A classification and regression tree model to define prognostic groups after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *Surgery*. 2020;168(3):497-503.
30. Abbes A, Rechreche H, Brinet R, Boulkhiout S, Souilah N, Benali M. Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profiles of 62 colorectal cancers cases in Jijel province (Algeria). *Journal of Fundamental and Applied Sciences*. 2018;10(1):59-82.
31. Khiari H, Ben Ayoub HW, Ben Khadhra H, Hsairi M. Colorectal Cancer Incidence Trend and Projections in Tunisia (1994 - 2024). *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2017;18(10):2733-9.
32. Irabor DO. Emergence of Colorectal Cancer in West Africa: Accepting the Inevitable. *Nigerian medical journal : journal of the Nigeria Medical Association*. 2017;58(3):87-91.
33. Belhamidi MS, Sinaa M, Kaoukabi A, Krimou H, Menfaa M, Sakit F, et al. [Epidemiological and pathological profile of colorectal cancer: about 36 cases]. *Pan Afr Med J*. 2018;30:159.
34. Mesli SN, Regagba D, Tidjane A, Benkalfat M, Abi-Ayad C. [Analysis of histoprognostic factors for the non metastatic rectal cancer in a west Algerian series of 58 cases]. *Pan Afr Med J*. 2016;24:5.
35. Quintero E, Carrillo M, Leoz ML, Cubiella J. Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. 2016;13(5):e1002008.
36. Swiderska M, Choromańska B, Dąbrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromańska K, Szczurko G, et al. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18(1):1-6.
37. Kolligs FT. Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. *Visc Med*. 2016;32(3):158-64.
38. East JE. Can Colonoscopy Sow the Seeds of Colorectal Cancer? *Gastroenterology*. 2019;157(5):1192-5.
39. Backes Y, Seerden TCJ, van Gestel R, Kranenburg O, Ubink I, Schiffelers RM, et al. Tumor Seeding During Colonoscopy as a Possible Cause for Metachronous Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1222-32.e4.
40. Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(2):256-65.
41. Benson AB, 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(3):370-98.
42. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(10):999-1017.
43. Loughrey MB, Kent O, Moore M, Coghlin C, Kelly P, McVeigh G, et al. Impact on colorectal cancer pathology reporting practice of migration from TNM 5 to TNM 8. *Histopathology*. 2020;77(2):210-22.
44. Prasanna T, Karapetis CS, Roder D, Tie J, Padbury R, Price T, et al. The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. *Acta Oncol*. 2018;57(11):1438-44.

45. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):1-42.
46. Salibasic M, Pusina S, Bicakcic E, Pasic A, Gavric I, Kulovic E, et al. Colorectal Cancer Surgical Treatment, our Experience. *Med Arch*. 2019;73(6):412-4.
47. Alworth LC, Hernandez SM, Divers SJ. Laboratory reptile surgery: principles and techniques. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011;50(1):11-26.
48. Tsai HL, Chen MJ, Yeh YS, Chen CW, Sun LC, Lu CY, et al. Comparison of mini laparotomy with conventional laparotomy as the surgical approach in stage I-III CRC patients: appealing outcomes. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(119):2132-6.
49. Boente MP, Yeh K, Hogan WM, Ozols RF. Current status of staging laparotomy in colorectal and ovarian cancer. *Cancer Treat Res*. 1996; 82:337-57.
50. Florescu-Țenea RM, Kamal AM, Mitruț P, Mitruț R, Ilie DS, Nicolaescu AC, et al. Colorectal Cancer: An Update on Treatment Options and Future Perspectives. *Curr Health Sci J*. 2019;45(2):134-41.
51. Xiang B, Snook AE, Magee MS, Waldman SA. Colorectal cancer immunotherapy. *Discov Med*. 2013;15(84):301-8.
52. Russo DMLdC, Barbosa LER. PD-1 blockade as a future treatment for colorectal cancer with microsatellite instability. *Journal of Coloproctology*. 2020;40(4):412-20.
53. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. 2019;16(6):361-75.
54. Zaborowski AM, Winter DC, Lynch L. The therapeutic and prognostic implications of immunobiology in colorectal cancer: a review. *British Journal of Cancer*. 2021.
55. Wrobel P, Ahmed S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*. 2019;34(1):13-25.
56. Koido S, Ohkusa T, Homma S, Namiki Y, Takakura K, Saito K, et al. Immunotherapy for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8531-42.
57. Seeber A, Gastl G. Targeted Therapy of Colorectal Cancer. *Oncol Res Treat*. 2016;39(12):796-802.
58. Hagan S, Orr MC, Doyle B. Targeted therapies in colorectal cancer-an integrative view by PPPM. *Epma j*. 2013;4(1):3.
59. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):22.
60. Valentin T, Bonnet D, Guimbaud R. Thérapeutiques ciblées «pour les nuls»: modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2011;18(1):4-16.
61. Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, Crespo M, Pairet S, Iglesias M, et al. Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nature medicine*. 2012;18(2):221-3.
62. Cartron G, Rossi J-F. Anticorps monoclonaux thérapeutiques en oncohématologie. *médecine/sciences*. 2009;25(12):1085-9.
63. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actualités pharmaceutiques*. 2015;54(546):57-61.



Chapitre II

CHIMIOThERAPIE ET TOXICITE

Chapitre II : Chimiothérapie et Toxicité.

1 La chimiothérapie

Plusieurs produits chimio-thérapeutiques cytotoxiques sont utilisés dans le traitement des CCRs, associés à différents modes d'administration ; intraveineuse, per os, et voie orale (1). Différents protocoles de chimiothérapie sont administrés, soit en néoadjuvant (avant chirurgie), soit en situation adjuvante (après chirurgie), chaque protocole combine des drogues cytotoxiques tels que 5 fluoro-uracile et acide folinique, irinotecan et oxaliplatine, qui peuvent également être associées à des thérapies ciblées (Le bevacizumab, un anticorps monoclonal anti- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), et le cetuximab (anti-Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). Afin de promouvoir l'effet de la chimiothérapie et améliorer son efficacité (2).

1.1 Définition de la chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer au patient un médicament cytotoxique capable d'engendrer la destruction des cellules cancéreuses en ciblant les éléments du cycle cellulaire, de division cellulaire, et de survie (3). Ces traitements sont administrés soit après la chirurgie dans les cancers avec atteinte ganglionnaire pour améliorer les chances de guérison (= **chimiothérapie adjuvante**), soit dans les cancers avec métastases en associant alors chimiothérapie et thérapie ciblée. Les médicaments anticancéreux sont également utilisés comme seul traitement si la chirurgie n'est pas possible (= **chimiothérapie palliative**) (4).

1.1.1 Chimiothérapie adjuvante

Le patient atteint du CCR peut être opéré si la tumeur n'est pas étendue, en fonction du stade de la maladie. Il s'agit d'une résection chirurgicale d'une partie du colon ou rectum généralement associé à un curage ganglionnaire. Suivi par un traitement médicamenteux (chimiothérapie) qui a pour objectif d'éliminer les cellules cancéreuses demeurantes après la chirurgie (5).

➤ *Les protocoles de chimiothérapie adjuvante*

Depuis 1960, plusieurs médicaments de chimiothérapie ont été introduits dans le traitement des CCR. Ils peuvent être associés entre eux selon des protocoles en fonction du type, de l'étendue et le stade de la tumeur. Dont les principaux protocoles sont : *LV5FU2*, *FOLFOX4*,

FOLFOX6, FOLFIRI, CAPOX (XELOX), XELODA (Figure. 18) (5).

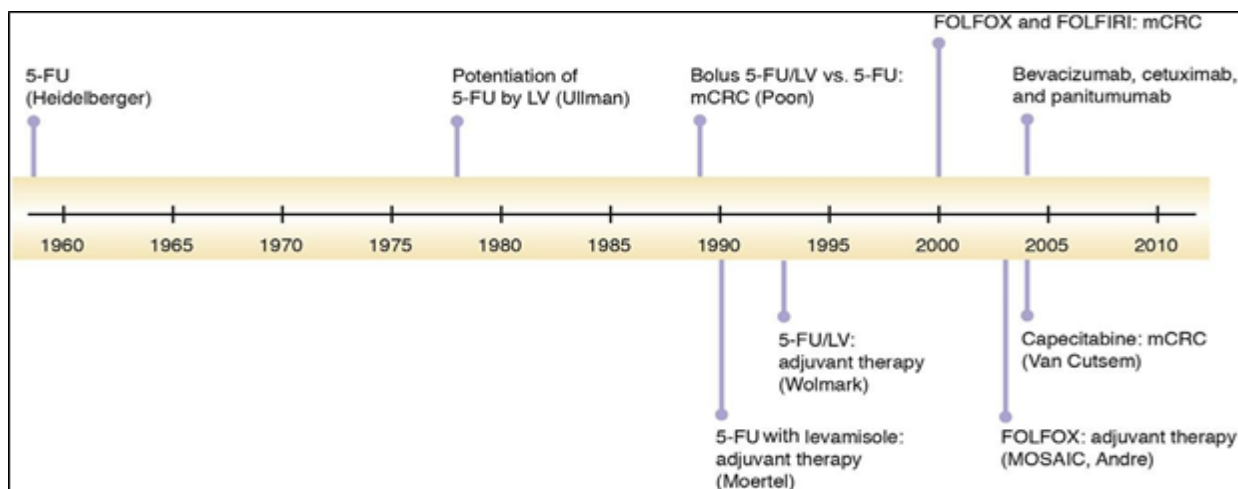


Figure. 18 : Chronologie de l'évolution du protocole de chimiothérapie systémique chez les patients atteints du CCR (6).

- **LV5FU2 standard** = acide folinique 200 mg/m² (ou l-folinique 100 mg/m²) puis 5-FU 1 200 mg/m² en perfusion continue de 48 heures d'infuseur portable et 5-FU bolus idem à J1 ; tous les 14 jours.

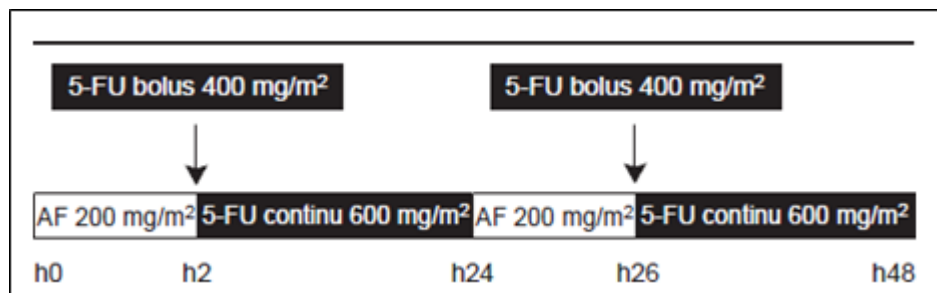


Figure. 19 : LV5FU2 standard

- **LV5FU2 simplifié** = acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) puis 5-FU 400 mg/m² en 10 minutes puis 5-FU 2 400 mg/m² en perfusion continue de 48 heures par infuseur portable.

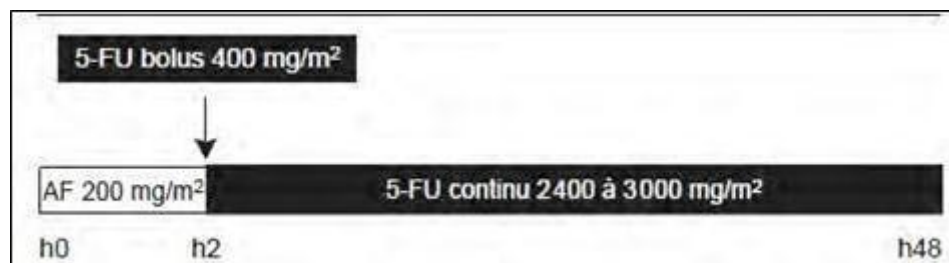


Figure. 20 : LV5FU2 simplifié.

- **FOLFOX4** = oxaliplatine + LV5FU2. Oxaliplatine 85 mg/m² au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles).
- **FOLFOX6 modifié** (aussi intitulé FOLFOX4 simplifié) = oxaliplatine + LV5FU2 simplifié. Oxaliplatine 85 mg/m² au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles).
- **CAPOX (ou XELOX)** = oxaliplatine + capécitabine. Oxaliplatine 130 mg/m² puis capécitabine 2 000 mg/m²/j (1 000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.
- **Capécitabine (Xéloda®)** = 2 500 mg/m²/j (1 250 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (8 cycles = 24 semaines).

➤ *Traitements adjuvants des cancers du côlon et du haut rectum*

L'indication de chimiothérapie se fait selon le stade du CCR, et la présence des facteurs de mauvais pronostic (6), dans le cas du :

- **Stade I (T1-T2-N0)** : dont la sous-séreuse est intacte, seulement la chirurgie est recommandée.
- **Stade II (T3-T4-N0)** : dont la sous séreuse est atteinte ou infiltrée (T3) ou dépassée (T4).

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante ne sera pas systématique. Les risques d'intoxication doivent être faibles par rapport aux protocoles thérapeutiques proposés : capécitabine, LV5FU2 simplifié ou FOLFOX4, qui peuvent varier selon l'âge, et le nombre de ganglions atteints.

- **Stade III (T1-T2-T3-T4-N1-N2)** : associer à un envahissement ganglionnaire.

Dans ce cas les protocoles FOLFOX 4 ou XELOX sont recommandés pour la chimiothérapie post-opératoire.

*Si l'oxaliplatine est contre-indiqué, une chimiothérapie par 5FU ou 5FU acide folinique par voie orale est recommandée.

➤ *Traitements adjuvants des cancers du moyen et du bas rectum*

Pour les patients ayant reçu une radio-chimiothérapie ou une radiothérapie préopératoire (4) :

- Si la réponse histologique est complète : pas de traitement adjuvant.
- Si les tumeurs ypT3-T4 N0 ou ypN1-2, ou les tumeurs avec résection R1 : FOLFOX4 n'est utilisé en chimiothérapie qu'en cas d'envahissement ganglionnaire et en fonction de l'âge du patient.

Pour les patients n'ayant pas reçu une radio-chimiothérapie ou une radiothérapie préopératoire (3) :

- Les tumeurs pT3-T4 N0 R0 : Pas de traitement post-opératoire.
- Les tumeurs avec résection R1 ou tumeur perforée : RCT associée à du 5FU.
- Les tumeurs avec envahissement ganglionnaire (pN1-N2) : la RCT ou chimiothérapie adjuvante est indiquée (FOLFOX4 ou XELOX).

1.1.2 La chimiothérapie des CCRs métastatiques

En moyenne, 50-60 % des patients atteints de CCR développent des métastases, principalement dans le foie. Environ la moitié de ces patients présente des métastases synchrones et l'autre moitié développe des métastases au cours de la maladie. Dont la survie est limitée à 10 % en 5 ans, restreinte au pourcentage de patients pouvant subir une résection chirurgicale des métastases.

La survie s'est améliorée au cours des dernières décennies grâce aux nouveaux traitements tels que les chimiothérapies et les biothérapies ciblées. En effet, la survie globale médiane s'est améliorée de 12 mois chez les patients traités par 5-fluorouracil-leucovorine et de 20 mois avec l'association du Bevacizumab.

Différents protocoles de chimiothérapie sont administrés, soit en néoadjuvant, soit en situation adjuvante à l'hépatectomie. Ces chimiothérapies associent des drogues cytotoxiques (5 fluoro-uracile et acide folinique, irinotecan et oxaliplatine) à des thérapies ciblées (ou biothérapies). Le bevacizumab, un anticorps monoclonal anti- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), et le cetuximab (anti- Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) sont les principaux chefs de ces biothérapies. En 2004, Hurwitz et al. ont montré que l'addition de bevacizumab aux chimiothérapies à base de 5 fluoro-uracile, permettait une amélioration statistiquement significative de la survie des patients traités pour CCRm. Le gain de survie étant de 4 à 5 mois, avec une médiane de survie dépassant pour la première fois les 20 mois.

Tableau. 07 : Molécules utilisées dans le cancer colorectal métastatique (3).

Métastases opérables	FOLFOX
Métastases inopérables ou plusieurs sites métastatiques (palliatifs)	FOLFOX-Bévacizumab FOLFIRI-Bévacizumab FOLFOXIRI FOLFOX-Cétuximab FOLFIRI-Cétuximab FOLFIRINOR FOLFIRI-Bevacizumab
Contre-indication au 5-FU	IRINOX TOMOX

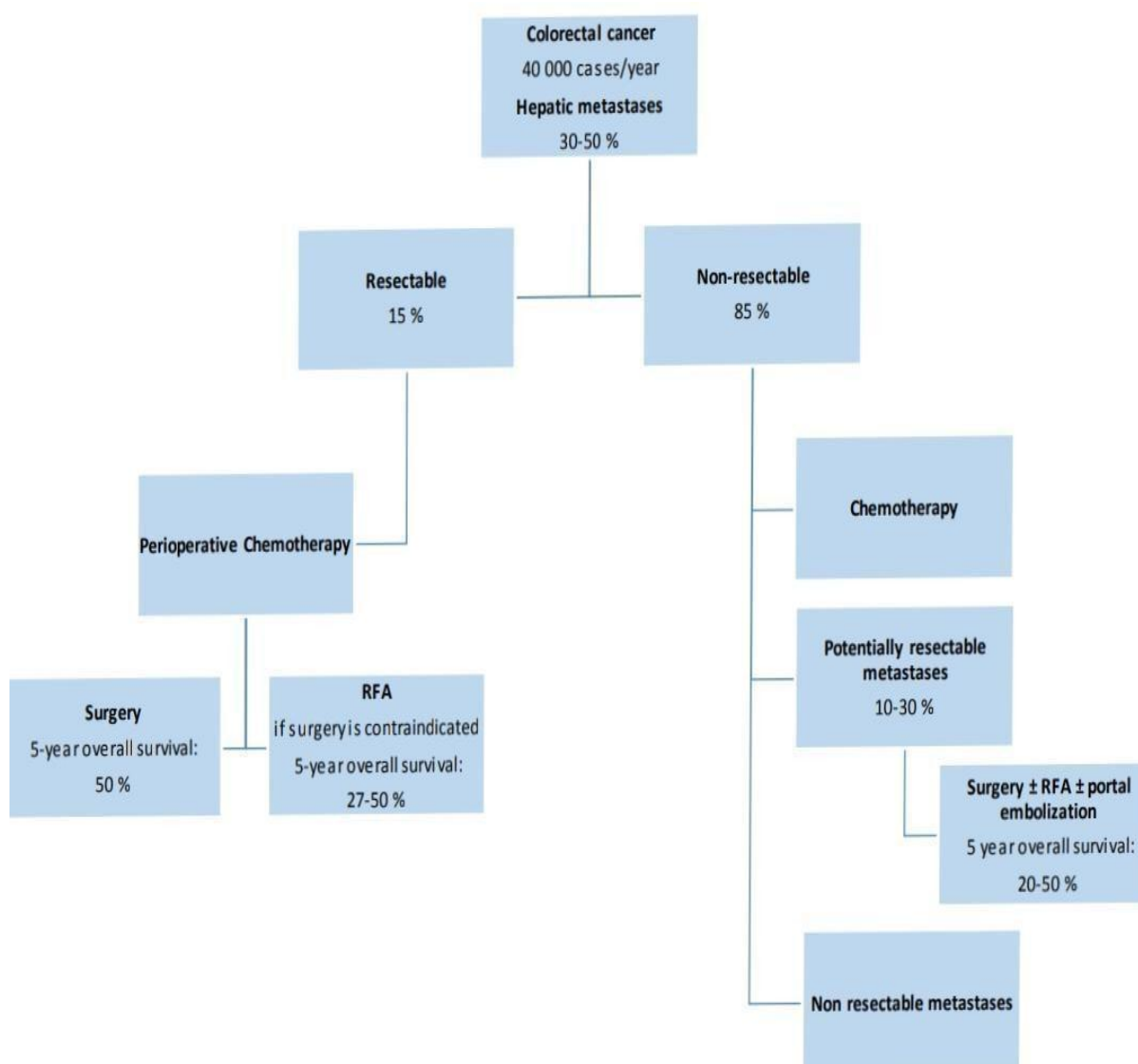


Figure. 21 : Décision thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique (7).

1.2 Médicaments de chimiothérapies

1.2.1 5-FLUOROURACILE (5-FU)

1.2.1.1 Présentation de la molécule

Le 5-FU est un anti métabolite, qui est utilisé dans la plupart des protocoles de chimiothérapie depuis la démonstration de son action anticancéreuse en 1957. Il est indiqué principalement dans les traitements adjuvant des cancers gastro-intestinaux en association avec l'acide folinique et d'autres thérapies cytotoxiques ou ciblés (8).

Cette molécule est une fluoropyrimidine de la classe des antimétabolites. Elle a une structure semblable à l'uracile avec une substitution de l'hydrogène par un atome de fluor dans le carbone-5 (**Figure. 22**). Son action cytotoxique est conférée dans le cycle cellulaire, au cours de la phase de synthèse de l'ADN (la phase S), en interagissant avec la synthèse des acides nucléiques (9).

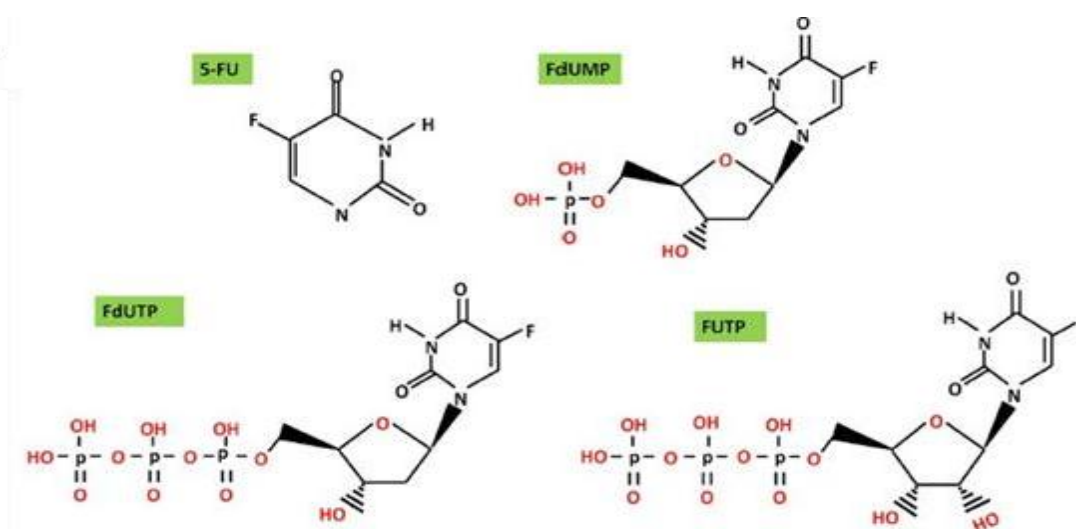


Figure. 22 : Structure du 5-FU et ses métabolites (9).

1.2.1.2 Pharmacocinétique et métabolisme du 5-FU

Le métabolisme du 5-FU est relativement complexe. Après l'entrée de la molécule dans la cellule, le 5-FU suit une voie catabolique et une voie anabolique (**Figure. 23**). La voie catabolique entraîne la formation de composés inactifs ; qui consiste à l'élimination de 60 % à 90 % de la dose administrée. L'enzyme responsable du catabolisme du 5-FU est la dihydro pyrimidine déshydrogénase (DPD) qui permet la réduction du 5-FU en 5-fluoro-5,6-dihydrouracile (FUH2), le métabolite inactif. Cette enzyme intervient aussi dans la transformation des bases pyrimidiques naturelles (uracile et thymine) en leurs dérivés dihydrogénés (dihydro uracile -UH2- et dihydro thymine) (8).

La deuxième étape du catabolisme fait intervenir la dihydro-pyrimidinase pour former l'acide 5-flourouréidopropionique (FUPA), qui sera métabolisé en α -fluoro- β alanine (FBA) sous l'action de l'uréidopropionase (10).

Le 5-FU est administré par voie intraveineuse, avec une demi-vie très courte entre 8 à 22 minutes. Le volume de distribution est, par contre, très large (14-54 litres) avec une clairance se situant entre 0,5 et 2 l/min, non linéaire et variant avec la dose administrée. Le métabolisme se fait principalement au niveau du foie (95 %), l'élimination urinaire restant faible : 5 à 10 % de la dose administrée (11).

L'équilibre entre les différentes voies métaboliques joue un rôle très important dans l'efficacité du traitement et la toxicité qui peuvent être très graves. Cette molécule est captée préférentiellement par les tissus à renouvellement rapide, comme les cellules intestinales, les cellules cancéreuses et la moelle osseuse.

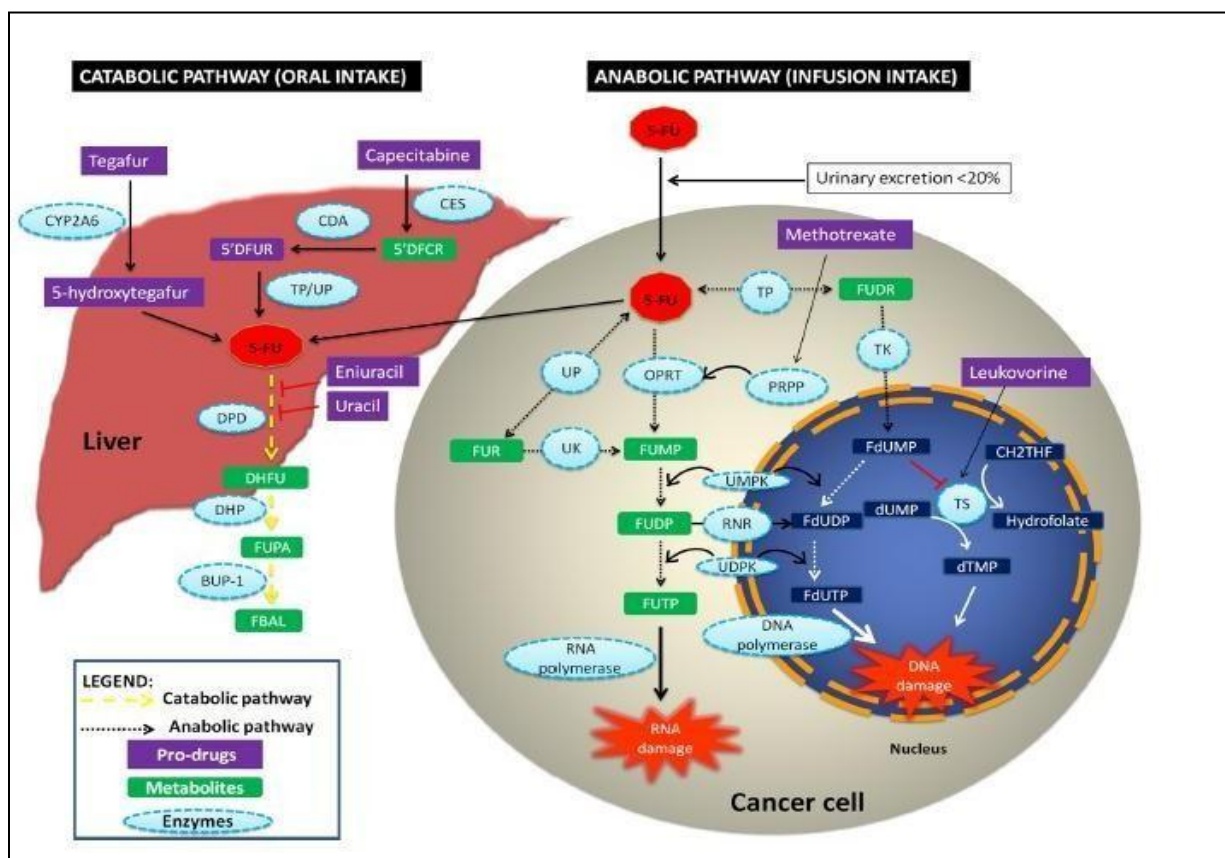


Figure. 23 : Différentes voies d'action du 5-FU (9).

1.2.2 IRINOTECAN

1.2.2.1 Présentation de la molécule

L'Irinotécan est un dérivé de la Camptothécine qui agit en inhibant les Topoisomérases I. Il induit ainsi un arrêt de la réplication et de la transcription de l'ADN conduisant à la mort cellulaire via l'inhibition de la re liaison des brins d'ADN par la Topoisomérase I (12).

La Camptothécine (CPT) est un alcaloïde cytotoxique qui a été isolé de l'arbuste chinois *Camptophecaacuminata* et caractérisé pour la première fois en 1966 par Wall. Il s'est révélé actif sur les cancers animaux, mais très toxique pour l'homme et très difficile à utiliser. Initialement abandonnée à cause de sa faible solubilité en milieu aqueux et sa forte toxicité, le développement de cette molécule a été repris en 1981 après la découverte de son mode d'action. En synthétisant des dérivés avec une activité cytotoxique au moins égale, mais avec une toxicité moindre. Parmi de nombreux dérivés, deux d'entre eux, le Topotécan et l'Irinotécan ont été montrés actifs dans le traitement des tumeurs, comme les cancers génitaux féminins, des bronches et du côlon (13).

La Camptothécine (Irinotécan) et ses dérivés synthétiques sont constitués d'une structure pentacyclique contenant un groupement α -hydroxy- δ -lactone dans le cycle E (**Figure. 24**).

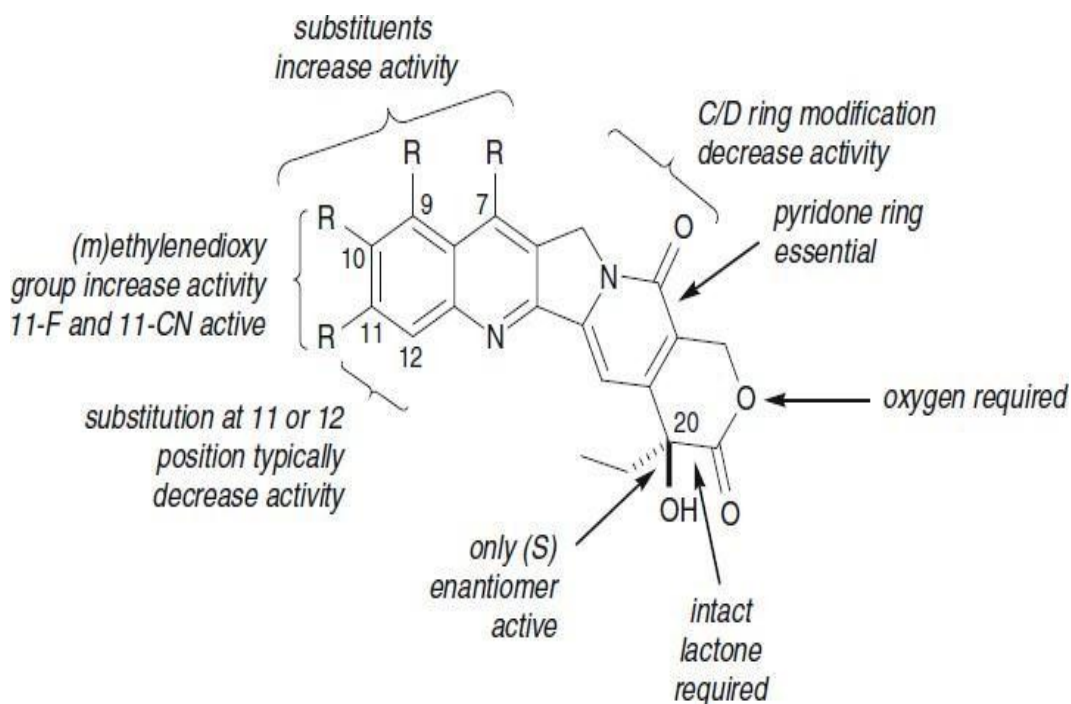


Figure. 24 : Structure et activité de la Camptothécine (14).

1.2.2.2 Pharmacocinétique et métabolisme de l'Irinotécan

Après une perfusion d'Irinotécan chez l'homme, le taux plasmatique de cette molécule décroît de façon exponentielle. En revanche, les valeurs obtenues pour le SN-38 (le métabolite actif de l'Irinotécan) varient davantage principalement en fonction des individus, mais également du protocole, s'échelonnant entre 1 et 3 h 30 après la fin de perfusion de l'Irinotécan. La demi-vie de l'Irinotécan est de 6 heures chez les patients de 65 ans (15).

Le CPT-11 et ses dérivés se lient aux protéines plasmatiques avec une prédominance pour l'albumine. Le pourcentage de liaison de l'Irinotécan est compris entre 30 et 68 % tandis que près de 98 % du SN-38 sont fixés à ces protéines.

Concernant l'élimination du CPT-11, il existe des nombreuses voies métaboliques dont certaines ne sont probablement pas encore identifiées. Parmi les mécanismes d'excrétion connus, le mécanisme majeur pour le SN-38 est la glucuronidation et le SN-38G est excrété majoritairement par la voie biliaire. Il est par la suite probablement hydrolysé dans l'intestin par les β -glucuronidases de la microflore intestinale. L'excrétion urinaire de l'Irinotécan (de 11 à 20 %), du SN-38 (< 1 %) et du SN-38 glucuronide (3 %) est faible (15).

L'APC (7-ethyl-10- [4-N- (5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin) est également retrouvé dans l'urine et la bile alors que le NPC (7-ethyl-10- (4-amino-1-piperidino) carbonyloxycamptothecin) est peu présent dans les produits d'excrétion.

L'Irinotécan a un profil pharmacologique extrêmement complexe, du fait du grand nombre d'enzymes impliquées dans son métabolisme et son élimination. Différentes études ont montré que la majeure partie des réactions enzymatiques se déroulait dans le foie. Après administration, le CPT-11 suit trois grandes voies métaboliques, l'une catabolique, une autre anabolique et une voie de détoxification du SN-38. L'activité de l'Irinotécan résulte des importances respectives de ces voies. Le métabolisme de l'Irinotécan est schématisé dans la **(Figure. 25)** (9).

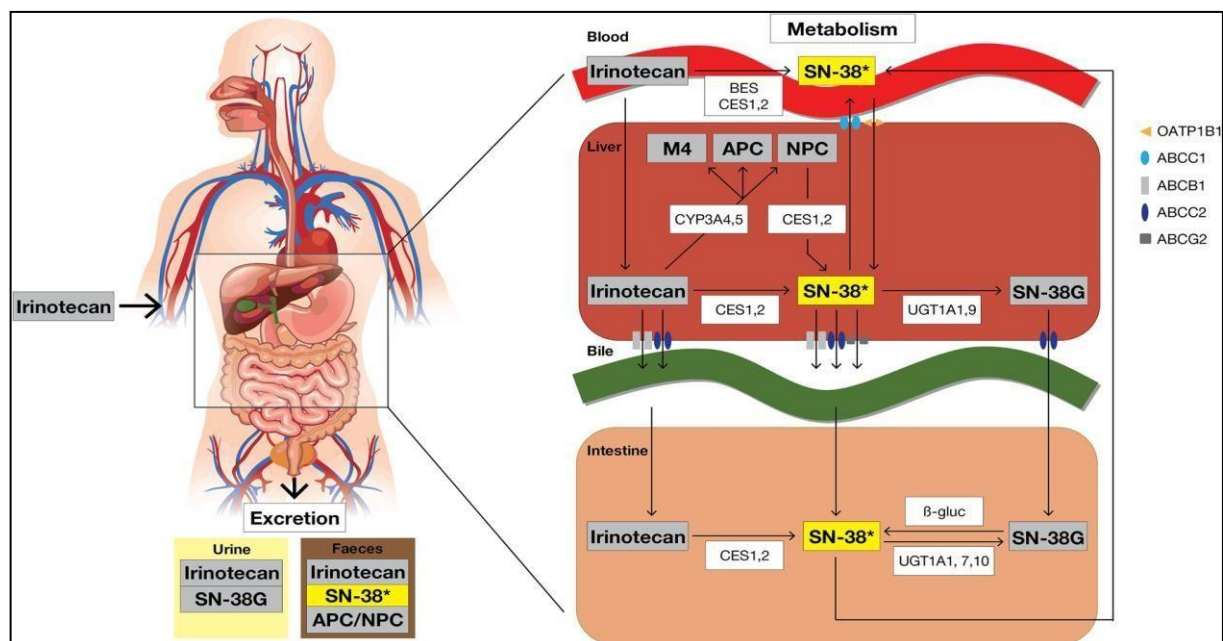


Figure 25 : Métabolisme de l'Irinotécan (9).

1.2.3 OXALIPLATINE

Tout comme l'Irinotécan, l'Oxaliplatine s'est octroyé une place importante dans l'arsenal thérapeutique du traitement du CCRm. C'est un agent alkylant, dérivé du platine, il s'agit du (trans-R, R) 1,2- diaminocyclo-hexaneoxalatoplatine (II) (Figure. 26). Son mode d'action consiste à l'inhibition de la synthèse de l'ADN lors du processus de la réplication à travers la formation des liaisons étranges entre les bases guanines (G) et adénines (A) d'un simple brin d'ADN ou entre deux brins d'ADN.

L'Oxaliplatine se présente sous la forme de flacons lyophilisés de 50 et 100 mg. Initialement commercialisé en France en 1996. Puis aux états unis en 2002 et au japon en 2005.

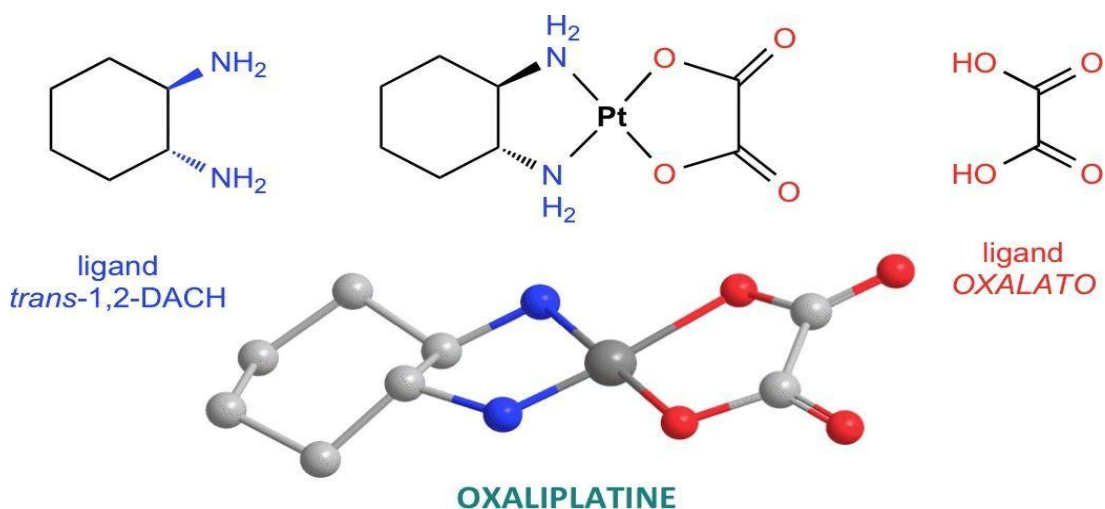


Figure. 26 : Structure de l'Oxaliplatine.

2 Toxicité liée à la chimiothérapie

La chimiothérapie a pour but d'éliminer les cellules cancéreuses grâce à son action cytotoxique en ciblant principalement les éléments du cycle cellulaire, mais ce sont aussi les cibles des substances employées dans le fonctionnement des cellules normales. Du fait que les molécules utilisées en chimiothérapie vont agir sur la tumeur mais également sur les cellules saines. Ce qui les rend l'origine de nombreux effets indésirables (2).

Ces effets peuvent engendrer différents types de toxicités qui dépendent principalement à de multiples facteurs (16) :

- La nature chimique des molécules administrées.
- La dose administrée de ces molécules.
- L'état général et psychologique du patient.

Selon le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) les effets indésirables de chimiothérapie sont classés en 5 grades, selon le degré de gravité et d'altération de l'état générale du patient (**Tableau. 08**) (17).

Tableau. 08 : Classification des effets indésirable de chimiothérapie selon le CTCAE (18).

Grade	Degré de complication et Conséquences
Grade 1	Symptômes asymptomatiques ou légers ; observations cliniques ou diagnostiques seulement ; intervention non indiquée.
Grade 2	Intervention minimale, locale ou non invasive indiquée.
Grade 3	Une menace immédiate pour la vie ; hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation indiquée ; invalidité.
Grade 4	Conséquences mettant la vie en danger ; intervention urgente indiquée
Grade 5	Décès.

2.1 Toxicité digestive

La toxicité digestive est l'une des toxicités les plus fréquente au cours du traitement de chimiothérapie du CCR. Elle se manifeste par des nausées, vomissements, et la diarrhée (19). La diarrhée est un effet indésirable qui doit être pris au sérieux dès les premières manifestations cliniques, elle consiste à une augmentation du nombre de selles quotidiennes par rapport à d'habitude caractérisée par l'apparition de selles nocturne ou liquide.

Elle est associée à plusieurs types de complications tels qu'une déshydratation, des troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie), une insuffisance rénale, une défaillance cardiaque ainsi qu'une translocation bactérienne avec sepsis, rectorragies, puissantes douleurs abdominales. Ce qui engendre une altération de l'état générale du patient (20).

Dans le CCR, il a été reporté que l'utilisation du 5-FU induit une diarrhée chez 50 % de ces patients (21). Ceci est dû à une altération de la barrière intestinale induisant une « Mucositis » (22). Les modifications histopathologiques associées à la mucositis gastro-intestinale sont bien décrites. Chez l'homme, Keefe et al (23) ; dans une étude menée sur des patients atteints de CCR ayant reçu une chimiothérapie. Des biopsies duodénales séquentielles ont été prélevées avant et après le traitement. Ils ont révélé qu'une augmentation de l'apoptose était la première modification histologique observée, avec un ratio de sept fois de l'apoptose dans les cryptes intestinales au premier jour après le traitement. Suivie par une réduction de la zone des villosités intestinales, de la longueur des cryptes et de la prolifération des cryptes.

Au niveau moléculaire, il a été révélé récemment que la mucositis implique un mécanisme lié à une activation du système immunitaire via la libération des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β et IL-6 suite à un déséquilibre du stress oxydatifs, ce qui conduit à l'activation de la voie NF- κ B (24, 25), dont le processus de pathogenèse des mucositis a été décrit par **Sonis et al.**, répartis-en cinq phases séquentielles (**Figure. 27**) :

- **La phase d'initiation** : se produit lorsque la muqueuse gastro-intestinale est exposée à des agents cytotoxiques entraînant des endommagements d'ADN et la mort cellulaire principalement par la génération de stress oxydatif et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les ROS induisent directement des lésions tissulaires et déclenchent une cascade de voies inflammatoires (24).
- **La phase de surexpression et traduction des gènes inflammatoires** : marquée par une surexpression des médiateurs inflammatoires est observée et du NF- κ B. Une fois activé par la chimiothérapie et les ROS et le NF- κ B agit pour induire l'expression génique et la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , IL-1 β et l'IL-6, qui à leur tour conduit à l'apoptose. Le NF- κ B provoque également une surexpression des molécules d'adhésion et de la cyclooxygénase-2 (COX-2), avec pour conséquence une angiogénèse (25).
- **La phase de signalisation et amplification** : engendre un flux de médiateurs pro-inflammatoires qui amplifie le processus inflammatoire via des boucles de rétroaction positives, prolongeant ainsi les lésions tissulaires. Au cours de cette phase, le processus se produit principalement au niveau de la sous-muqueuse et la lame basale,

entraînant des dommages de la muqueuse qui ne sont pas observés cliniquement mais associés à des altérations tissulaires au niveau histologique (24).

- **La phase ulcération et inflammation** : est caractérisée par des ulcérations et des modifications atrophiques de la muqueuse gastro-intestinale avec accumulation des lésions tissulaires et des cellules souches mortes, ce qui résulte à une destruction de l'intégrité de l'épithélium gastro-intestinal. Les patients sont généralement symptomatiques au cours de cette phase. Par ailleurs, la colonisation bactérienne au niveau des ulcères de la muqueuse induit en outre une inflammation via la stimulation de l'infiltration et l'activation des macrophages (25).
- **La phase de cicatrisation et guérison** : conduit au renouvellement de la prolifération épithéliale et à la différenciation de la muqueuse gastro-intestinale. Ce processus se produit environ deux semaines après la chimiothérapie et également marqué par l'angiogenèse impliquant l'activation de la COX-2 (23).

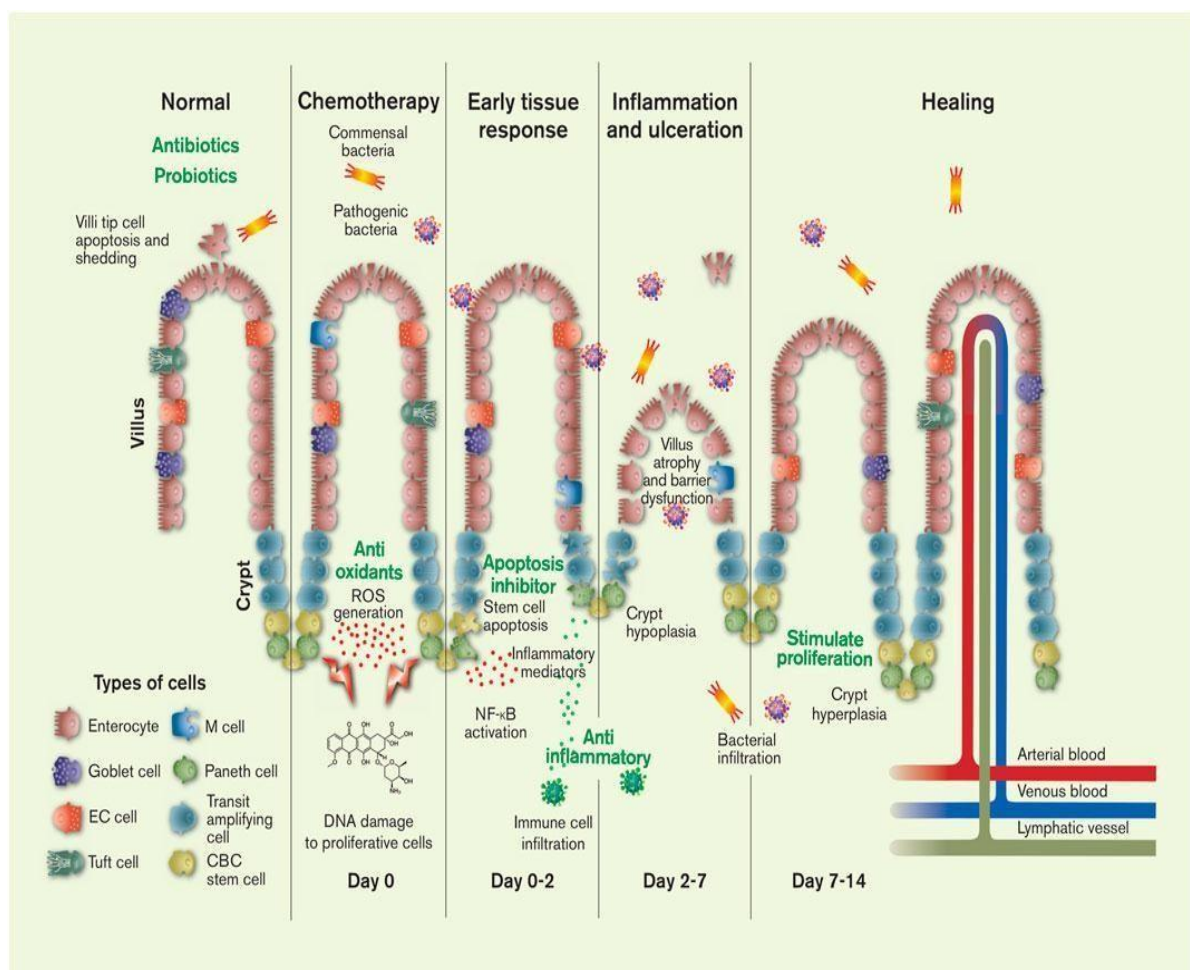


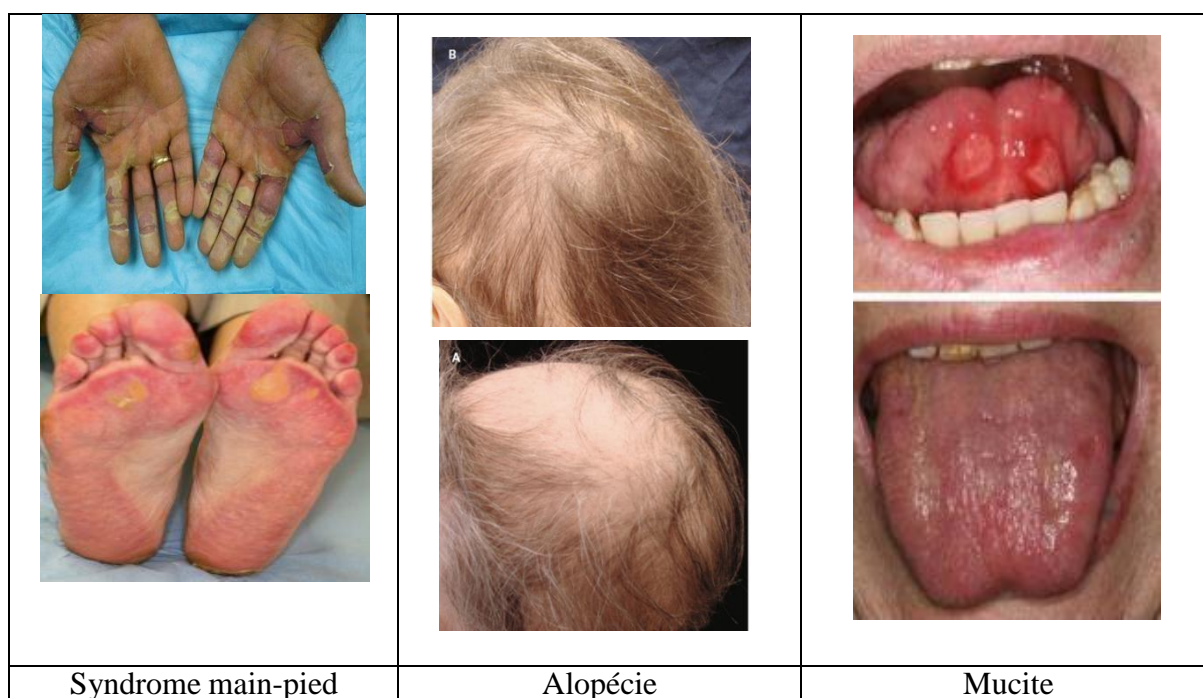
Figure. 27 : Processus de pathogenèse de la Mucositis induite par chimiothérapie (26).

2.2 Toxicité cutané-muqueuse

Une atteinte de la peau est généralement observée chez les patients atteints du cancer sous chimiothérapie dont le 5-FU et certains de ses dérivés oraux, comme la capécitabine (Xeloda®), entraînent des manifestations cutanées particulières (27, 28).

On distingue 3 syndromes cutané-muqueux qui résultent à l'action toxique des agents de chimiothérapie (29) :

- **Syndrome main-pied** : Il s'agit d'un érythème acral, caractérisé par l'apparition des engourdissement, picotement, dysesthésie et/ou paresthésie au niveau de la paume des mains et/ou de la plante des pieds.
- **Alopécie** : Une chute diffuse des cheveux due à un arrêt pathologique et prématuré de la croissance des cheveux et à une dystrophie du follicule pileux accompagnée d'une dégénérescence de l'appareil pigmentaire folliculaire.
- **Mucite** : est définie comme une altération de l'épithélium du tractus digestif mais aussi de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent, se traduisant par l'apparition d'une ulcération. L'atteinte de la muqueuse peut aller d'un simple érythème à la nécrose. L'altération de la muqueuse augmente le risque d'infection locale, mais aussi, peut être le point de départ d'une infection systémique.



Selon l'organisation Mondiale de la santé (OMS), en fonction du degré de toxicité engendré par l'agent chimio thérapeutique, on définit quatre grades pour chaque complication cutanéomuqueux cité ci dessus (**voir Tableau. 09**) (30).

Tableau. 09 : Classifications du degré de la toxicité cutanéomuqueux

Type d'anomalie	Grade	Symptômes
Syndrome main-pied	Grade 1	Paresthésies des paumes des mains et/ou des plantes des pieds.
	Grade 2	Inconfort lors de la prise d'objets et de la marche, érythème et œdème non douloureux Partie II Prise en charge officinale des patients traités par Xeloda®.
	Grade 3	Érythème et œdème douloureux des paumes et des plantes avec atteinte périunguëale
	Grade 4	Desquamation, ulcération, phlyctènes et douleurs sévères.
Alopécie	Grade 1	Perte minimale des cheveux
	Grade 2	Alopécie modérée en plaque
	Grade 3	Alopécie complète mais réversible
	Grade 4	Alopécie irréversible
Mucite	Grade 1	Erythème
	Grade 2	Erythème, ulcères, possibilité de manger des Solides
	Grade 3	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique
	Grade 4	Alimentation impossible

2.3 Toxicité hématologique

La toxicité hématologique représente l'aspect potentiellement le plus grave parmi tous les effets secondaires. La chimiothérapie entraîne une destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Elle est rapidement visible pour les polynucléaires neutrophiles dont la durée de vie est brève (neutropénie). Elle atteint ensuite les plaquettes (thrombopénie) et en dernier lieu les érythrocytes dont la durée de vie est plus longue (anémie) (1).

a- Neutropénie

Selon l'OMS, une neutropénie sévère est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieurs à 500/mm³ ou par un taux de polynucléaires neutrophiles compris entre 500 et 1 000/mm³ avec un risque de chute à moins de 500/mm³ dans les 48 heures. Une neutropénie sévère est considérée comme faisant courir un risque infectieux majeur, surtout si

elle s'accompagne d'un déficit immunitaire (31).

- Pour une neutropénie de grade 4 brève, L'incidence de la fièvre est de 20 %, et la mortalité infectieuse est supérieure à 3 %.
- Pour une neutropénie de 7 à 14 jours, l'incidence de la fièvre et d'une infection est de 60 à 80 % et la mortalité est inférieure à 5 % (si le patient est dans un service spécialisé).
- Pour une neutropénie de 14 à 21 jours, l'incidence de la fièvre et des infections est proche de 100 %, et la mortalité infectieuse peut atteindre 10 %.

La prise en charge thérapeutique passe par l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (en préventif et en curatif) et l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre en cas de neutropénie fébrile (en curatif).

b- Anémie

On entend par anémie un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 12 g/dL chez la femme et 13 g/dL chez l'homme. Cette anémie est qualifiée de légère entre 10 et 12 g/dL, modérée entre 8 et 10 g/dL et devient sévère quand le taux d'Hb chute en dessous de 8 g/dL.

C'est une complication habituelle chez les patients traités pour un cancer.

Elle résulte soit d'une hypo production des globules rouges, soit d'une trop grande destruction de ces derniers.

L'anémie peut aggraver les autres toxicités (la toxicité rénale notamment) et ne doit pas devenir symptomatique ; pour cela, on transfuse des concentrés érythrocytaires afin de maintenir le taux d'hémoglobine à 100 g/L.

La chimiothérapie induit une anémie de façon beaucoup plus fréquente. Trois mécanismes peuvent être mis en cause :

- Soit une toxicité médullaire directe sur les progéniteurs érythroïdes médullaires, ce qui est le cas de la plupart des antimétabolites,
- Soit un déficit en érythropoïétine lié à l'insuffisance rénale induite par les sels de platine,
- Soit une anémie hémolytique, ce qui est beaucoup plus rare et observé essentiellement avec les agents alkylants.

D'un point de vue clinique, l'anémie se manifeste par une asthénie, une pâleur de la peau et des muqueuses, des vertiges. Cette atteinte de la lignée des globules rouges (hématies) apparaît mineure par rapport aux lignées granulocytaires et méga caryocytaires en terme de complications cliniques.

La transfusion reste aujourd'hui le traitement de choix pour des diminutions importantes et rapides de l'hémoglobine. La prévention et le traitement des anémies de grades 1 et 2 reposent sur l'utilisation d'érythropoïétines recombinantes.

c- Thrombopénie

La thrombopénie, favorisant les hémorragies, est menaçante lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 25 000/mm³. Elle peut justifier la transfusion de culots plaquettaires.

En cas de thrombopénie isolée, l'attitude thérapeutique à adopter est la suivante :

- Une simple surveillance en l'absence de signes cliniques hémorragiques.
- Une transfusion de plaquettes devant des signes hémorragiques majeurs.
- Dans tous les cas, tout traitement susceptible de majorer un saignement (anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés) doit être interrompu.
- Actuellement, il n'existe pas de facteur de croissance de la lignée mégacaryocytaire disponible en médecine humaine.

2.4 Toxicité organique spécifique

2.4.1 Toxicité hépatique

Environ 15 à 20 % des patients atteints de CCR présentent des métastases hépatiques synchrones au moment du diagnostic et 20 % 29 présenteront des métastases hépatiques ou extra- hépatiques (péritoine, poumon, os, cerveau...(32).

Plusieurs études ont montré que la chimiothérapie systémique utilisée dans le traitement des CCRs est associée avec l'induction des lésions hépatiques, principalement une forte incidence de la stéatose, la stéato hépatite (33).

La stéatose résulte de l'accumulation des lipides dans les hépatocytes formant le stade initial de la stéatose hépatique non alcoolique (SHNA). Ce qui conduit à un excès de l'importation des acides gras libre (AGLs), et une altération de l'oxydation des AGLs (34, 35). La stéatose elle-même conduit à la stéato hépatite (**Figure. 28**).

Initialement, le traitement standard du CCR était basé sur une mono-chimiothérapie du 5-FU. Cependant dans les dernières vingtaines d'années des nouveaux protocoles de chimiothérapies ont été introduits avec plus d'efficacité, dont les plus indiqués dans le cas de CCR est FOLFOX (Oxaliplatine + 5-FU + Leucovorin) et FOLFIRI (Irinotecan + 5-FU and Leucovorin).

Des études récentes ont montré que la forme d'hépatotoxicité induite dépend du type de protocole utilisé. Par exemple, le protocole à base d'irinotecan est associé à une stéatohépatite tandis que celui à base d'oxaliplatine est associé avec sinusite (**Tableau. 10**) (36).

Le mécanisme de toxicité repose essentiellement sur une toxicité mitochondriale. Ces lésions sont chroniques et souvent réversibles à l'arrêt du traitement. Les facteurs favorisant liés au

patient, à la maladie ou au traitement jouent un rôle majeur dans l'apparition des CASH (33).

Tableau. 10 : Hépto toxicité induite selon le type de chimiothérapie (32).

Toxicité hépatique	Chimiothérapie	Complications
Steatosis	5-FU	Insuffisance hépatique
	Irinotecan	Complications infectieuses
	Oxaliplatin	Sténose du canal biliaire
Steatohepatitis	Irinotecan	Insuffisance hépatique
SOS	Oxaliplatin	Complications biliaires
		Insuffisance hépatique
		Augmentation des transfusions
		Sanguines périopératoires
Noncirrhotic portal hypertension	Oxaliplatin + 5-FU	Insuffisance hépatique

Le mécanisme de toxicité repose essentiellement sur une toxicité mitochondriale. Ces lésions sont chroniques et souvent réversibles à l'arrêt du traitement. Les facteurs favorisant liés au patient, à la maladie ou au traitement jouent un rôle majeur dans l'apparition des CASH (33).

Il est important d'identifier les chimiothérapies à risque d'hépatotoxicité de type stéatose et stéatohépatite pour contrôler au mieux les facteurs de risque métabolique liés au patient et renforcer la surveillance en cas de traitement. Dans le cadre particulier de la chimiothérapie néo-adjuvante du cancer colorectal métastatique, une durée de chimiothérapie courte et un délai entre chimiothérapie et chirurgie de quelques semaines permettraient de diminuer la morbi-mortalité post-opératoire.

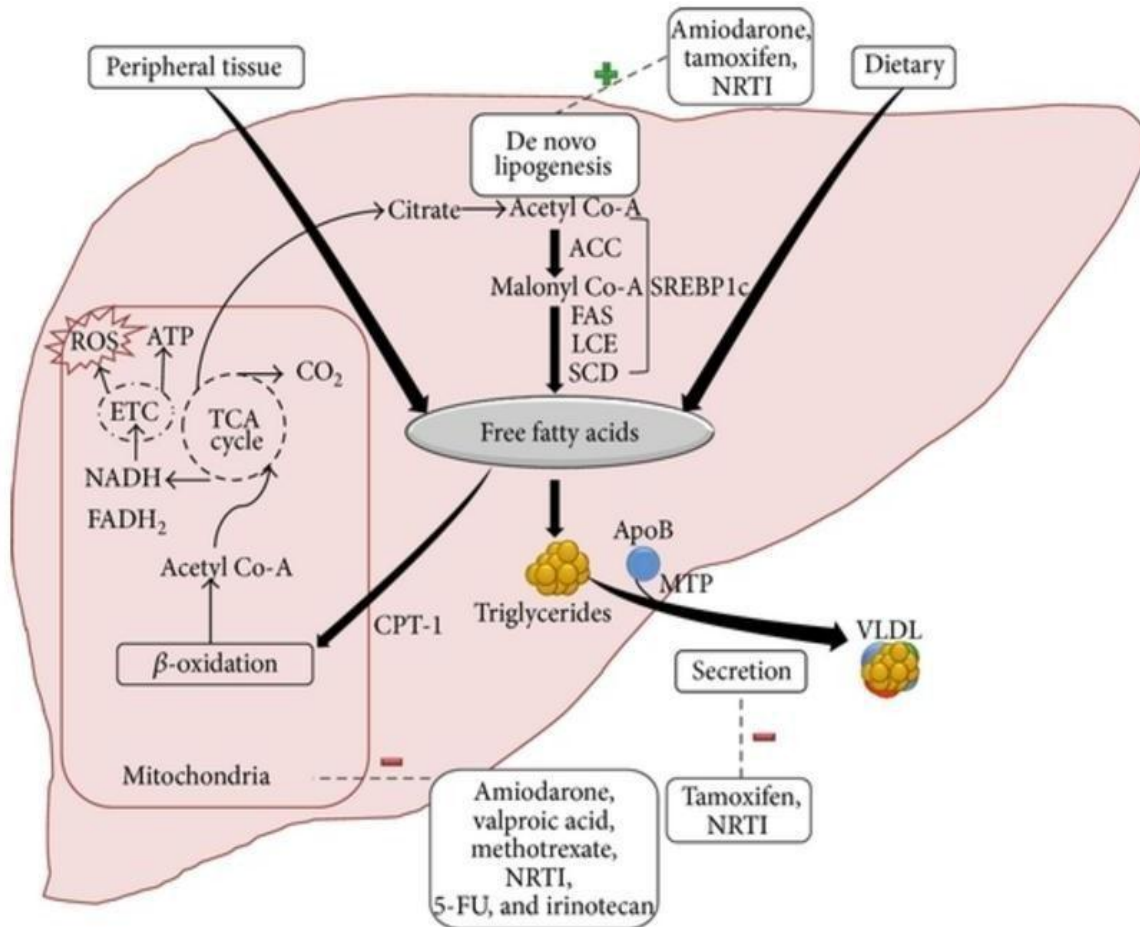


Figure. 28 : Mécanisme d'Hépatotoxicité induite par chimiothérapie (37).

2.4.2 Toxicité neurologique

La neuro toxicité induite par les traitements du cancer a été confirmée ces dernières années. En effet, il a été démontré que la chimiothérapie et radiothérapie ont un effet cytotoxique sur le système nerveux central dont le degré et le type de lésion induite dépendent de la nature, la dose du médicament et du protocole utilisé (38). Les endommagements provoqués par les agents chimio thérapeutiques conduit à un dysfonctionnement des neurones impliquant un stress oxydatif, l'inflammation, l'apoptose et perturbation du potentiel membranaire des cellules nerveuses. Dont les agents les plus fréquents à induire une neuropathie appartiennent au platine, tels que ; *les taxanes, vincaalkaloids et bortezomib* (39).

Les lésions des neurones périphériques induites par les taxanes, vinca-alcaloïdes et le bortézomib sont caractérisées par l'altération des microtubules, un dysfonctionnement mitochondrial, et l'apoptose neuronale, etc.. (40). Les dommages aux microtubules entraînent l'altération des axones et un dysfonctionnement mitochondrial. Le dysfonctionnement mitochondrial est dû à l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP), qui provoque une dérégulation du Ca²⁺ et une activation des caspases conduisant

ainsi la cellule nerveuse vers l'apoptose (41). Ces changements stimulent par conséquent les cellules microgliales qui libèrent les médiateurs pro-inflammatoires et les facteurs de croissance dans les zones endommagées, entraînant une sensibilisation périphérique provoquant ainsi une décharge spontanée et une hyperexcitabilité. De plus, Les composés du platine comme le cisplatine et l'oxaliplatine peuvent affecter l'ADN mitochondrial, entraînant un dysfonctionnement mitochondrial et induisant également l'apoptose neuronale par l'activation de la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK). Ces agents chimio thérapeutiques sont également signalés comme provoquant une sensibilisation périphérique par la surexpression des récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA), des canaux TRPV (transient receptor potential vanilloid) et de la protéine kinase C (PKC) (41). Tous ces effets peuvent endommager les neurones sensoriels, ce qui entraîne des neuropathies.

On cite l'exemple de l'oxaliplatine qui est très utilisé dans les protocoles de chimiothérapie du CCR. Il présente une toxicité neurologique dose dépendante pouvant entraîner une gêne fonctionnelle suite à son utilisation répétitive dans le traitement des CCRm. Son profil de toxicité est marqué par une neuro toxicité périphérique spécifique, avec parfois des manifestations neuromusculaires. Elle est fréquente, touche 80 % des patients et parfois irréversible. Son mécanisme de pathogenèse a été élucidé ; montrant l'action de l'un des métabolites de l'oxaliplatine 'l'oxalate' chélateur du calcium intracellulaire qui interfère avec certains canaux ioniques, ce qui est à l'origine des manifestations neurosensitives et musculaires. La prévention de ces manifestations est un objectif majeur en égard aux indications larges de ce médicament (42).

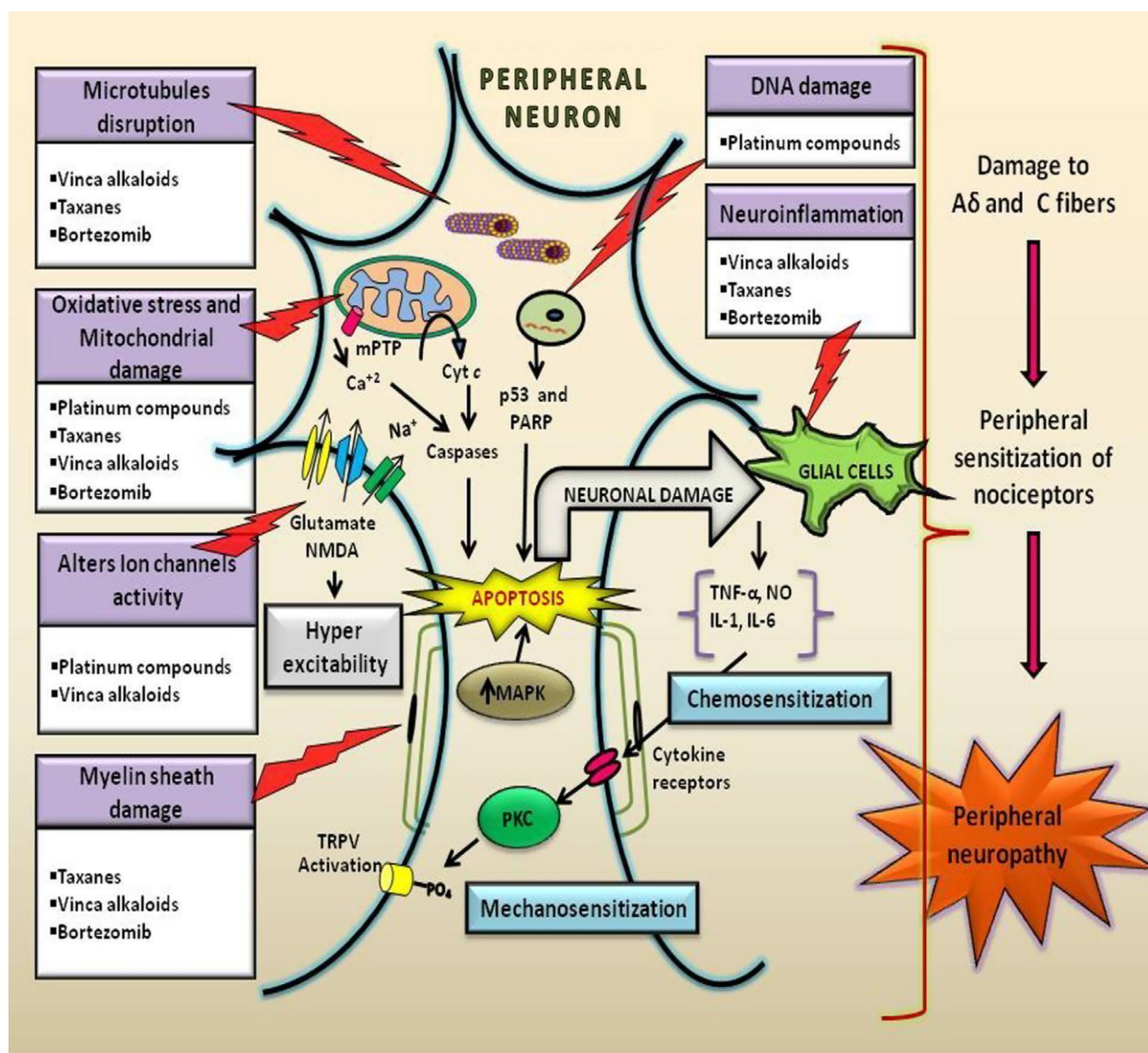


Figure. 29 : Mécanisme d'induction de la néphro toxicité par différents agents chimio thérapeutiques (43).

2.4.3 Toxicité rénale

Plusieurs produits anticancéreux peuvent altérer le bon fonctionnement des reins. Ils peuvent affecter n'importe quel élément entraînant l'apparition de symptômes cliniques tels que protéinurie, hypertension, troubles électrolytiques, glomérulonéphrite, néphrite interstitielle aiguë et chronique. Les médicaments les plus néphro toxiques sont le Cisplatine, la Mitomycine C, l'Ifosfamide, les Nitroso-urées et le Méthotrexate (10).

De nombreuses complications rénales liées aux médicaments n'ont pas de mécanisme pathologique bien défini, ce qui rend difficile le développement de stratégies pour prévenir ou minimiser leur incidence (44).

La chimiothérapie dans le traitement du CCT est un traitement adjuvant. C'est utilisé principalement dans le cas du troisième stade de développement. Des études récentes ont été menées afin de déterminer d'éventuelle toxicité rénale liée au traitement chimio-thérapeutique des CCR.

En 2001, José Luis Fírvida et ses co-auteurs ont présenté une étude dans laquelle l'innocuité et l'efficacité de l'irinotécan (CPT-11) dans le traitement de première intention des patients atteints d'un CCR avancé ont été évaluées. L'analyse a inclus des patients qui n'avaient pas été traités auparavant par chimiothérapie ou ayant reçu une chimiothérapie adjuvante. La dose de 350 mg/m² de CPT-11 a été utilisée toutes les 3 semaines. Sur les 65 patients, 6 (9,2 %) ont développé une insuffisance rénale. Au cours de l'étude, 1 patient est décédé suite à une insuffisance rénale aiguë accompagnée de neutropénie (12).

Rödel et al. dans leur étude ont évalué la sécurité de la radiothérapie préopératoire (RT) avec l'utilisation simultanée de capécitabine et d'oxaliplatine (XELOX-RT) et l'inclusion de quatre cycles de chimiothérapie adjuvante XELOX chez les patients atteints d'un cancer du rectum. Le schéma suivant a été utilisé : radiothérapie préopératoire (50,4 Gy en 28 fractions), capécitabine à la dose de 1 650 mg/m², oxaliplatine à la dose de 50 mg/m². La chirurgie a été prévue pour 4 à 6 semaines après la fin de XELOX-RT. Cela a été suivi de quatre cycles, dont capécitabine à la dose de 1 000 mg/m² deux fois par jour, et l'oxaliplatine à une dose de 130 mg/m². Parmi 104 patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante, 17 patients (16 %) ont connu une augmentation des taux de créatinine, dont 16 cas (15 %) qui ont été classés comme grade 1/2 et 1 cas (1 %) classé comme grade 3. Une protéinurie de grade 1/2 est survenue chez 12 patients (12 %). Les complications après chimiothérapie adjuvante ont été évaluées chez 73 patients : 13 patients (18 %) ont présenté des taux de créatinine élevés, tandis que 12 patients (16 %) avaient une protéinurie de grade 1/2 (45).

Une autre étude de phase II évaluant la toxicité de chimiothérapie est une étude publiée par Willeke et al. Les chercheurs ont évalué le néo adjuvant traitement du cancer du rectum à base d'irinotécan (50 mg/m²) en association avec la capécitabine (500 mg/m²) avec radiothérapie concomitante (CapIri-RT). Néphro toxicité sous forme d'une augmentation des taux de créatinine a été rapportée chez 3 (8,3 %) des 36 patients (46). Wilke et les co-auteurs ont présenté les résultats de la grande étude internationale MABEL. Le traitement inclus des

patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant un facteur de croissance épidermique, dont le traitement à base de l'irinotécan n'a pas été efficace. Dans l'étude, le cetuximab (la dose initiale de 400 mg/m² une fois par semaine, puis 250 mg/m²) en combinaison avec différentes doses d'irinotécan (**125 mg/m²** pendant 4 semaines suivies de 2 semaines sans médicament, ou **180 mg/m²** toutes les 2 semaines ou **350 mg/m²** toutes les 3 semaines) ont été utilisées. Ils ont reporté un décès sur 17 patients chaque trois semaines pour la 350 mg/m², causée par une lésion rénale aiguë sur 17.

Cassidy et al. ont publié des résultats intéressants d'une étude portant sur l'utilisation de la capécitabine (1 250 mg/m² deux fois par jour) ou 5-fluorouracile (425 mg/m²) avec de la leucovorine (20 mg/m²). Dans le groupe de patients observé, 596 vs 593, aucune complication rénale n'a été trouvée. Les chercheurs ont concentré sur l'évaluation de la survenue d'effets indésirables en fonction du taux de la clairance de la créatinine (ml/min). Dans le groupe de patients observé, environ 45 % des patients avaient une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min), 45 % une insuffisance rénale légère (51-80 ml/min) et 10 % avaient des troubles modérés (30-50 ml/min). Il a été observé que l'incidence des effets indésirables était de grade 3 ou 4. Les réactions étaient plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée que chez les patients atteints de fonction rénale normale (47).

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. 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.

Son effet indésirable majeur est la néphro-toxicité, bien qu'une auto toxicité se produise également. Les deux sont des toxicités liées à la dose, provoquant l'apoptose et la nécrose des cellules (49, 50). Le cisplatine endommage plusieurs compartiments rénaux, y compris les vaisseaux sanguins, les glomérules et, le plus souvent, les tubules (50). La néphro-toxicité est généralement réversible, mais elle peut être permanente. Les lésions tubulaires telles qu'elles se manifestent par l'IRA et les syndromes de dysfonction tubulaire seront décrits. Le mécanisme de néphro-toxicité du cisplatine est lié à ses caractéristiques médicamenteuses, à sa manipulation rénale et à la réponse rénale à la molécule de cisplatine (49, 50).

Les principaux marqueurs identifiés dans la gestion des protocoles de chimiothérapie sont cités ci-dessous en précisant leur mode d'action :

- **Thymidylate Synthase** : (TYMS aussi abrèvement TS) ; une enzyme cruciale pour la synthèse de l'ADN. Elle est inhibée par le 5-FU (54).
La résistance au traitement par le 5-FU a été associée à une surexpression du TS ou à leurs polymorphismes (TSER*3/TSER*3) (54).
La TS n'a pas encore été reconnue comme un marqueur prédictif prêt à être utilisé en clinique (51).
- **Dihydro pyrimidine Dehydrogenase** : (DPD ou abrèvement DPYD) ; un gène qui joue un rôle major dans le catabolisme du 5-FU alors que Le 5-FU doit être métabolisé pour exercer ses propriétés anti tumorales (52). Par rapport au TS, le DPD est un prédicteur de l'efficacité du 5-FU généralement moins convaincant (53).
- **Methylene tetra hydro folate Reductase** : (MTHFR) ; Polymorphisme MTHFR Également lié aux effets toxiques de la capécitabine (53).
- **UDP-glucuronosyl transferase** : aussi connu comme UGT1A1 ; une enzyme qui joue un rôle principal dans le métabolisme SN-38 ; ce qui rend la toxicité du traitement à base d'irinotécan pour les CCRs est liée au polymorphisme du gène UGT1A1 (52).
- **X-ray cross-complementing genes** : XRCC1 c'est une enzyme impliquée dans la réparation des bases de l'ADN qui a été liée au pronostic du CCR (53). Chez les patients atteints du CCR traités à l'oxaliplatine aucune association n'a été démontrée entre les polymorphismes du gène XRCC1 et la toxicité (52).
- **Excision repair cross-complementation genes** : (ERCC) Ce sont des protéines qui sont impliquées dans les systèmes de réparation des nucléotides.
- **ERCC1** est le plus étudiés ; une surrexpression de ce gène indique une mauvaise réponse à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine (54).
- **ERCC2**, autrement connu sous le nom de XPD, est aussi impliqué dans la voie de l'oxaliplatine. Aucune relation ou association entre les génotypes ERCC2 et la toxicité à l'oxaliplatine chez les patients atteints de CCR n'a été rapportée (52).

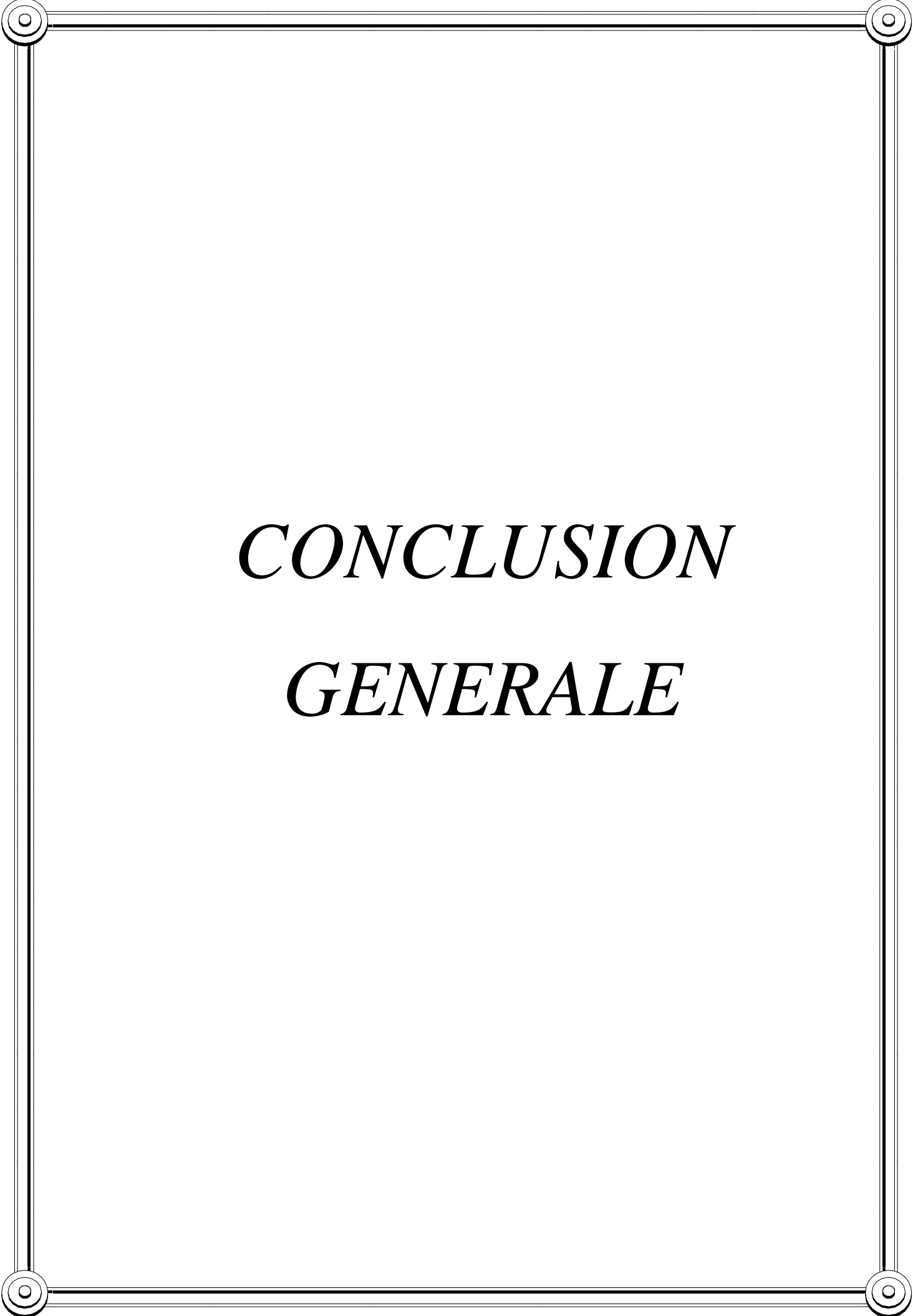
On peut conclure qu'à l'heure actuelle plusieurs marqueurs sont en cours d'étude, qui sont liés à la toxicité de chimiothérapie, mais aucun marqueur n'a été validé cliniquement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aoullay Z, Slaoui M, Razine R, Er-Raki A, Meddah B, Cherrah Y. Therapeutic Characteristics, Chemotherapy-Related Toxicities and Survivorship in Colorectal Cancer Patients. *Ethiopian journal of health sciences*. 2020;30(1):65-74.
2. Braun MS, Seymour MT. Balancing the efficacy and toxicity of chemotherapy in colorectal cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2011;3(1):43-52.
3. Haskell CM, Berek JS. *Cancer treatment*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
4. Vishvakarma NK, Nagaraju GP, Shukla D. *Colon cancer diagnosis and therapy*. Volume 2 Volume2 Cham: Springer; 2021.
5. Kotani D, Kuboki Y, Yoshino T, SpringerLink. *Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer: Guidelines and Clinical Trials in Japan*, 2016 .
6. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll H-J, et al. A Review of the Evolution of Systemic Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2015;14(1):1-10.
7. Lemdani K, Mignet N, Seguin J, Boudy V, Emile JF, Capron C, et al. Therapeutic and cytotoxic responses after radiofrequency ablation combined to in situ immunomodulation and PD1 blockade in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):e15562-e.
8. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature reviews Cancer*. 2003;3(5):330-8.
9. Sethy C, Kundu CN. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;137:111285.
10. Huang TC, Peng KC, Kuo TT, Lin LC, Liu BC, Ye SP, et al. Predicting Agents That Can Overcome 5-FU Resistance in Colorectal Cancers via Pharmacogenomic Analysis. 2021;9(8).
11. Scartozzi M, Maccaroni E, Giampieri R, Pistelli M, Bittoni A, Del Prete M, et al. 5-Fluorouracil pharmacogenomics: still rocking after all these years? *Pharmacogenomics*. 2011;12(2):251-65.
12. Firvida JL, Irigoyen A, Vázquez-Estévez S, Díz P, Constenla M, Casal-Rubio J, et al. Phase II study of irinotecan as first-line chemotherapy for patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer*. 2001;91(4):704-11.
13. Wiseman LR, Markham A. Irinotecan. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of advanced colorectal cancer. *Drugs*. 1996;52(4):606-23.
14. Sriram D, Yogeeswari P, Thirumurugan R, Bal TR. Camptothecin and its analogues: a review on their chemotherapeutic potential. *Natural product research*. 2005;19(4):393-412.
15. Fujita K, Kubota Y, Ishida H, Sasaki Y. Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(43):12234-48.
16. Berg D. Managing the side effects of chemotherapy for colorectal cancer. *Seminars in oncology*. 1998;25(5 Suppl 11):53-9.
17. Schuell B, Gruenberger T, Kornek GV, Dworan N, Depisch D, Lang F, et al. Side effects during chemotherapy predict tumour response in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(7):744-8.
18. Pearce A, Haas M, Viney R, Pearson SA, Haywood P, Brown C, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184360.
19. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2006;14(6):505-15.

20. Forsgård RA, Marrachelli VG, Korpela K, Frias R, Collado MC, Korpela R, et al. Chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity is associated with changes in serum and urine metabolome and fecal microbiota in male Sprague-Dawley rats. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2017;80(2):317-32.
21. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Annals of internal medicine*. 1995;122(5):321-6.
22. Aprile G, Rihawi K, De Carlo E, Sonis ST. Treatment-related gastrointestinal toxicities and advanced colorectal or pancreatic cancer: A critical update. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(41):11793-803.
23. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 2018;50(8):1-9.
24. Lee CS, Ryan EJ, Doherty GA. Gastro-intestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: the role of inflammation. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(14):3751-61.
25. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, et al. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8(354).
26. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström PM, Lennernäs H. Chemotherapeutics-Induced Intestinal Mucositis: Pathophysiology and Potential Treatment Strategies. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12(1020).
27. Contessi Negrini N, Angelova Volponi A, Higgins CA, Sharpe PT, Celiz AD. Scaffold-based developmental tissue engineering strategies for ectodermal organ regeneration. *Materials today Bio*. 2021;10:100107.
28. Cao Y, Chang Q, Zhang W, Ornatsky O, Hedley D, Chen EX. Skin platinum deposition in colorectal cancer patients following oxaliplatin-based therapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2019;84(6):1195-200.
29. Ocvirk J, Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(4):453-9.
30. Andreis F, Rizzi A, Mosconi P, Braun C, Rota L, Meriggi F, et al. Quality of life in colon cancer patients with skin side effects: preliminary results from a monocentric cross sectional study. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:40.
31. Rambach L, Bertaut A, Vincent J, Lorgis V, Ladoire S, Ghiringhelli F. Prognostic value of chemotherapy-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(6):1565-73.
32. Gangi A, Lu SC. Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer. 2020;13:1756284820924194.
33. Pawlik TM, Olinio K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007;11(7):860-8.
34. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2004;15(3):460-6.
35. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003;7(8):1082-8.
36. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *Journal of hepatology*. 2018;68(2):280-95.

37. Rabinowich L, Shibolet O. Drug Induced Steatohepatitis: An Uncommon Culprit of a Common Disease. *BioMed research international*. 2015;2015:168905.
 38. Stone JB, DeAngelis LM. Cancer-treatment-induced neurotoxicity--focus on newer treatments. *Nature reviews Clinical oncology*. 2016;13(2):92-105.
 39. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017;10(174).
 40. Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *Experimental Neurology*. 2011;232(2):154-61.
 41. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. 2019;20(6).
 42. Malacrida A, Meregalli C, Rodriguez-Menendez V, Nicolini G. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and Changes in Cytoskeleton. 2019;20(9).
 43. Areti A, Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox biology*. 2014;2:289-95.
 44. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Botelho A, de Melo FF. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World journal of clinical oncology*. 2020;11(4):190-204.
 45. Rödel C, Liersch T, Hermann RM, Arnold D, Reese T, Hipp M, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(1):110-7.
 46. Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F, Leitner A, Hochhaus A, et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer*. 2007;96(6):912-7.
 47. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2002;13(4):566-75.
 48. Perazella MA. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(10):1713-21.
 49. Ramesh G, Reeves WB. TNFR2-mediated apoptosis and necrosis in cisplatin-induced acute renal failure. *American journal of physiology Renal physiology*. 2003;285(4):F610-8.
 50. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney international*. 2008;73(9):994-1007.
 51. Ross JS, Torres-Mora J, Wagle N, Jennings TA, Jones DM. Biomarker-based prediction of response to therapy for colorectal cancer: current perspective. *Am J Clin Pathol*. 2010;134(3):478-90.
 52. Cortejoso L, López-Fernández LA. Pharmacogenetic markers of toxicity for chemotherapy in colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics*. 2012;13(10):1173-91.
 53. Gherman A, Balacescu L, Gheorghe-Cetean S, Vlad C, Balacescu O, Irimie A, et al. Current and new predictors for treatment response in metastatic colorectal cancer. The role of circulating miRNAs as biomarkers. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(6):2089.
- Shiovitz S, Grady WM. Molecular markers predictive of chemotherapy response in colorectal cancer. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(2):431.



CONCLUSION
GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Durant les dix dernières années, les progrès obtenus dans le traitement systémique du cancer colorectal étaient très encourageants. Ce sont la conséquence d'une meilleure utilisation des substances classiques de chimiothérapie, comme *les fluoropyrimidines, l'oxaliplatine et l'irinotécan*, mais également de l'utilisation de nouveaux agents ciblant des structures moléculaires précises comme *le bévacizumab, le cétuximab et le panitumumab*.

Une chimiothérapie est indiquée pour différentes raisons ; détruire les cellules cancéreuses présentes dans le corps, réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie (chimiothérapie néo adjuvante), détruire les cellules cancéreuses restantes après une chirurgie et réduire le risque de réapparition (récidive) du cancer (chimiothérapie adjuvante), ou soulager la douleur ou contrôler les symptômes d'un cancer colorectal de stade avancé (chimiothérapie palliative).

Mais le traitement de chimiothérapie peut engendrer différents effets secondaires nocifs pour la santé du patient, qui se manifestent en toxicité digestive, hématologique ou organe spécifique, notamment : neurotoxicité, néphrotoxicité, hépatotoxicité... etc. Des effets secondaires peuvent se produire n'importe quand pendant la chimiothérapie. La plupart disparaissent par eux-mêmes ou peuvent être traités, mais certains risquent de durer longtemps ou de perpétuer. Les effets secondaires de la chimiothérapie dépendent surtout du type du médicament, de la dose, et de la voie d'administration.

À travers le développement scientifique spectaculaire que l'humanité a pu atteindre jusqu'à aujourd'hui, on peut spéculer qu'il y ait un grand espoir pour le traitement du cancer colorectal. L'étude des effets indésirables de la chimiothérapie dans le cancer colorectal nous a permis d'avoir une vision prospective de ce que la chimiothérapie va conduire dans l'avenir.

Pour réduire ou éliminer la toxicité associée à la chimiothérapie, un ensemble de suggestions peut être développé comme suit :

- Identifier et éliminer les composés toxiques et les remplacer par des composés moins ou pas toxiques.
- Identifier des marqueurs de toxicités de chimiothérapie organe spécifique ou systémique qui nous permettent de mieux gérer cette toxicité via l'adaptation des protocoles de chimiothérapie.

- Moduler le protocole de chimiothérapie en fonction du profil pharmacogénétique des patients atteints du cancer colorectal, en lui conférant une meilleure efficacité mais avec une moindre toxicité.
- Développer un médicament alternatif à la chimiothérapie doté d'une propriété très particulière afin qu'il ne puisse attaquer que les cellules cancéreuses sans affecter les cellules saines.
- Malgré la négligence de la médecine traditionnelle dans le traitement du cancer colorectal, on propose l'introduction de la phytothérapie par le biais de l'utilisation des produits naturels dans l'espoir de développer un traitement qui peut cibler spécifiquement les cellules cancéreuses et apporter moins d'effets secondaires sur l'organisme.

Au final, l'évolution scientifique n'a pas de limites. La révolution dans le domaine médical que connaît le monde à l'heure actuelle révélera avec le temps des solutions efficaces et des découvertes impressionnantes dans le domaine du traitement des cancers de toutes sortes.



ANNEXES

ANNEXE 1 : Recommandations pour la prévention primaire des cancers.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS

Activité physique

- Limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...).
- Chez l'adulte, pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging.
- Chez l'enfant et l'adolescent, pratiquer un minimum de 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à élevée sous forme de jeux, d'activités de la vie quotidienne ou de sport.

Fruits et légumes

- Consommer chaque jour au moins 5 fruits et légumes variés (quelle que soit la forme : crus, cuits, frais, en conserve ou surgelés) pour atteindre au minimum 400 g par jour.
- Consommer aussi chaque jour d'autres aliments contenant des fibres tels que les aliments céréaliers peu transformés et les légumes secs.
- Satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

Allaitement

- Pour le bénéfice de la mère et de l'enfant, allaiter son enfant.
- Allaiter si possible de façon exclusive et idéalement jusqu'à l'âge de 6 mois.

Boissons alcoolisées

- La consommation d'alcool est déconseillée, quel que soit le type de boisson alcoolisée (vin, bière, spiritueux...).
- Ne pas inciter les personnes abstinentes à une consommation d'alcool régulière, même modérée, car toute consommation d'alcool régulière est à risque.
- En cas de consommation d'alcool, afin de réduire le risque de cancers, limiter la consommation autant que possible, tant en termes de quantités consommées que de fréquence de consommation. En cas de difficulté, envisager un accompagnement et éventuellement une prise en charge.
- Les enfants et les femmes enceintes ne doivent pas consommer de boissons alcoolisées.

Surpoids et obésité

- Maintenir un poids normal (IMC entre 18,5 et 25 kg/m²).
- Pour prévenir le surpoids et l'obésité :
 - pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging, et limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...);
 - consommer peu d'aliments à forte densité énergétique et privilégier les aliments à faible densité énergétique tels que les fruits et légumes.
- Surveiller le poids de façon régulière (une fois par mois).
- Pour les sujets présentant un surpoids (IMC > 25 kg/m²), une obésité (IMC > 30 kg/m²) ou une prise de poids rapide et importante à l'âge adulte, un accompagnement et éventuellement une prise en charge sont à envisager.

Viandes rouges et charcuteries

- Limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine. Pour compléter les apports en protéines, il est conseillé d'alterner avec des viandes blanches, du poisson, des œufs et des légumineuses.
- Limiter la consommation de charcuteries, en particulier celles très grasses et/ou très salées.
- En cas de consommation de charcuteries, afin de diminuer le risque de cancers, réduire autant que possible la taille des portions et la fréquence de consommation.

Sel et aliments salés

- Limiter la consommation de sel en réduisant la consommation d'aliments transformés salés (charcuteries, fromages...) et l'ajout de sel pendant la cuisson ou dans l'assiette.

Compléments alimentaires à base de bêta-carotène

- Ne pas consommer de compléments alimentaires à base de bêta-carotène.
- Sauf cas particuliers de déficiences et sous le contrôle d'un médecin, la consommation de compléments alimentaires n'est pas recommandée. Il est conseillé de satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

ANNEXE 2 : Recommandations pour réduire le risque de cancer colorectal.

1. Être examiné régulièrement.
2. Maintenir un poids correct tout au long de la vie.
3. Adopter un mode de vie actif.
4. Consommer une alimentation saine en mettant l'accent sur les aliments végétaux, plus précisément:
 - Choisir des aliments et des boissons en quantités qui aident à atteindre et maintenir un poids de santé.
 - Limiter la consommation de viande rouge et viande transformée.
 - Manger au moins 2 ½ tasses de légumes et de fruits chaque jour.
 - Choisir des graines entières
5. Si vous buvez des boissons alcoolisées, limiter leur consommation.
6. Consommer des aliments riches en calcium.
7. Éviter le tabac.

CHAOUI Manel
BOUSSADA Roukia
TRODI Noria

Date : 12-09-2021

EFFET CYTOTOXIQUE DE LA CHIMIOTHERAPIE DANS LE CANCER COLORECTAL.

Nature du diplôme : Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Mention : Toxicologie et Santé

RESUMÉ :

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent, le dépistage précoce diminue la morbidité et la mortalité. L'Algérie enregistre près de 6.500 nouveaux cas du cancer colorectal (CCR), dont 3.500 chez les hommes et 3.000 cas chez les femmes, selon les registres du cancer de l'Institut national de santé publique (INSP). Les anticancéreux 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, le profil des patients, d'une cure de chimiothérapie à l'autre. Ils peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou curatifs et des conseils pratiques. Nous spéculons que l'utilisation des marqueurs de toxicité liée à la chimiothérapie peuvent conférer une meilleure gestion des effets secondaires des médicaments en adaptant les protocoles de chimiothérapie selon le profil pharmacogénétique de chaque patient.

Mots Clés : CCR, Les anticancéreux, thérapeutique, la chimiothérapie, les médicaments, les dosages, les effets toxiques et indésirables, marqueurs de toxicité.

Jury d'évaluation :

- **Président du jury :** Prof. AMEDDAH Souad
- **Rapporteur :** Dr. HAMADOU Imene
- **Examineurs :** Prof. KHELIFI TOUHAMI Fatima
DEKDOUK Nadia