



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 Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
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 ET Santé*

Intitulé :

Hépto- toxicité du méthotrexate

Présenté et soutenu par :

Le 01 /07/2017

Chahla BENABILA

Nour El houa BOUDRAA

Nora MEFTAH

Jury d'évaluation :

Président du jury : Ahmed MENAD (Prof- UFM Constantine).

Rapporteur : Nacera BAALI (MCB- UFM Constantine).

Examineurs : Nedjoua DEHILI (MAA- UFM Constantine).

Mohamed El Habib BELMAHI (Prof –CHU Constantine)

***Année universitaire
2016- 2017***

SOMMAIRES

Sommaires

Introduction	1
Chapitre 1 : Cancer et chimiothérapie anti –cancer	
1. Historique du cancer	3
2. Rappel sur la prolifération cellulaire	4
3. Mécanismes de cancérisation	7
3.1.Première phase : l’initiation	7
3.2.Deuxième phase : la promotion.....	8
3.3.Troisième phase : la progression.....	8
4. Facteur favorisant la cancérisation	11
4.1. Radicaux libres.....	11
4 .2. Système immunitaire.....	13
4.3. Modifications génétiques et l'apparition de tumeurs... ..	13
5. principaux traitements anticancéreux	14
6. Chimiothérapie	16
6.1. Agents cytotoxiques.....	18
6.1.1. Agents alkylants	18
6.1.2. Inhibiteurs de Topoisomérase	20
6.1.3. Antimétabolites(Antifoliques).....	21
7. Méthotrexate	21
7.1. Mécanisme d'action.....	23
7.2. Toxico-cinétique	25
7.3.Effets indésirables	26

Chapitre 2 : hépto-toxicité du méthotrexate

1. Foie	27
1.1. Description anatomique	27
1.2. Histologie du foie	27
1.3. Fonctions hépatiques	30
2-Hépatotoxicité et méthotrexate	31
2.1. Cytolyse	32
2.2. Stéatose	33
2.3. Fibrose	35
2.4. Cirrhose	37
Conclusion	38
Références	39

Liste de Figures et tableaux

Figure 1	6
Figure 2.....	10
Figure 3.....	12
Figure 4.....	15
Figure 5.....	19
Figure 6.....	22
Figure 7.....	24
Figure 8.....	28
Figure 9.....	28
Figure 10.....	34
Figure 11.....	36
Figure 12.....	36
Figure13.....	37
Tableau1.....	17

Liste d'abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AICAR : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide

DHF :Dihydrofolate

dUMP : Déoxyuridine monophosphate et thymidine monophosphate

IM :Intra –musculaire

IV : Intra- veineuse

IMP : Inosine monophosphate

NASH Stéatose hépatique non alcoolique

THF: Tetrahydrofolate

TTP : Thymidine triphosphate

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout Puissant et Miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous voudrions présenter nos vifs remerciements À notre encadreur Madame N.BAALI « Maitre de Conférence » à l'université des frères Mentouri, Constantine. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour sa patience et son soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port.

« Merci Madame »

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Mr A. Menad, Mme N. Dehili et Mr MH. Belmahi pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Nous souhaiterons également remercier nos professeurs de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie pendant les cinq années de notre parcours.

En fin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail avec plaisir

A mes très chers parents ma mère et mon père

Pour leur patience ; leur amour ; leur soutien ; et leur encouragement.

A mon très cher mari ; pour sa compréhension ; sa confiance ; et

sa patience. tu es et tu resteras toujours ma source

d'encouragement.

A ma unique sœur Nihad ; et mes frères Chaouki ; Souheyl et Achraf.

Et à tous les membres de ma famille.

A tous mes amis surtout Nour El houda et Nora qui ont travaillé avec moi.

CHAHLA BENABILA

DÉDICACES

Je dédie cet humble mémoire avec gronde amour, sincérité et fierté :

A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance .j'espère qu'ils trouveront dans ce travail

toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mes chers sœurs khaoula, Manel et Anfal pour leur soutien moral, et leurs sacrifices le

long de ma formation, et à ma chère petite sœur Alaa ayet arahman.

A toutes les personnes de ma gronde famille

A tous mes amis surtout Nora et Chahla ont travaillé

A tous ceux que j'aime

NOUR EL HOUDA BOUDRAA

DÉDICACES

Je dédie ce modeste mémoire

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

A mon cher père pour sa patience et sa confiance.

A mes frères Amar et Houssam et mes sœurs Sara et Amira.

Je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie.

A tout ma famille.

Enfin je dédie ce mémoire a tous mes amis, surtout : Chahla et Nour El
Houda,

qui ont

travaillées avec moi.

NORA MEFTAH

ABSTRACT

RÉSUMÉ

ملخص

Hépatotoxicité du méthotrexate

Résumé

Le cancer est une prolifération anarchique de cellules et le traitement par la chimiothérapie empêche la multiplication de cellules transformées. La toxicité des anti-cancéreux est particulière parce que leur efficacité est liée à leur toxicité sur les cellules saines en cours de multiplication. La méthotrexate est un anti-métabolique inhibant le métabolisme de l'acide folique utilisé depuis plus de 50 ans dans diverses indications dont certains cas de cancers. La méthotrexate et ses métabolites pourraient induire une inhibition chronique du métabolisme des folates au niveau hépatique conduisant à une diminution de la synthèse nucléotides. Les atteintes hépatiques liées au méthotrexate pouvant prendre différents aspects : notamment la stéatose macro-vacuolaire, de la fibrose et de la cirrhose hépatique. Elles varient selon l'indication thérapeutique. Le risque de toxicité est augmenté par la consommation d'alcool, le diabète, l'obésité et l'âge du patient.

Mots Clés : cancer, médicaments anti-cancer, méthotrexate, foie, toxicité.

Methotrexate hepatotoxicity

Abstract

Cancer is an anarchic proliferation of cells and treatment with chemotherapy prevents the multiplication of transformed cells. The toxicity of anti-cancer agents is peculiar because their effectiveness and their toxicity on healthy cells in the course of multiplication. Methotrexate is an anti-metabolic inhibitor of folic acid metabolism used for more than 50 years in various indications including some cancer cases. Methotrexate and its metabolites may induce chronic inhibition of folate metabolism at the hepatic level leading to a decrease in nucleotide synthesis. Liver injuries associated with methotrexate may take several aspects: macro-vacuolar steatosis, fibrosis and liver cirrhosis. The risk of toxicity is increased by alcohol consumption, diabetes, obesity and the age of the patient.

Key words: cancer, anti-cancer drugs, methotrexate, liver, toxicity

ملخص

السرطان هو التكاثر العشوائي للخلايا و العلاج الكيميائي يمنع انقسام الخلايا المتحولة, و سمية مضادات السرطان فريدة من نوعها لان فعاليتها مرتبطة بسميتها علي الخلايا السرطانية و كذلك الخلايا السليمة في طور الانقسام.

الميتوتريكسات هو مضاد الأيض يعمل على تثبيط استقلاب حمض الفوليك استخدم منذ أكثر من 50 سنة في مختلف العلاجات من بينها السرطان. يمكن الميتوتريكسات و مستقلاباته ان يحدث تثبيط مزمن في استقلاب حمض الفوليك على مستوى الكبد مما يؤدي إلى خفض إنتاج النكليوتيدات .

الإصابات الكبدية المرتبطة بالميتوتريكسات يمكن أن تاخذ عدة مظاهر من بينها تشحم كبدي ذو فجوات كبيرة, التليف و التصلب الكبدي هته الحالات يمكن أن تختلف باختلاف الاستعمال العلاجي للميتوتريكسات. يزداد خطر السمية مع تعاطي الكحول مرض السكري السمنة و سن المريض .

الكلمات المفتاحية : السرطان, دواء مضاد السرطان, ميتوتريكسات, سمية الكبد.

INTRODUCTION

Les agents anticancéreux se caractérisent par leurs propriétés cytotoxiques. Ils provoquent la mort des cellules engagées dans le cycle cellulaire, par interaction avec l'ADN ou avec le fuseau mitotique. Ces agents anticancéreux sont classés suivant leur mécanisme d'action en trois catégories: les agents cytotoxiques, les inhibiteurs de topoisomérase et les antimétabolites. Les antimétabolites agissent comme des substituts des métabolites, qui participent au métabolisme normal. Les antimétabolites affectent davantage les cellules cancéreuses que les cellules normales puisque les cellules cancéreuses se divisent plus rapidement. Les antimétabolites sont spécifiques du cycle cellulaire. Beaucoup sont aussi spécifiques d'une phase du cycle cellulaire (**Espinosa and Raposo, 2010**). Le principal antimétabolite est le méthotrexate. Quand il s'utilise à titre d'anticancéreux, le méthotrexate exerce une action qui bloque un processus enzymatique nécessaire à la duplication des cellules cancéreuses. Employé à cette fin, le méthotrexate est alors connu comme un antimétabolite (**Laharie, 2008**). Dans la lutte contre une polyarthrite rhumatoïde, son activité atténue l'inflammation et supprime les réactions du système immunitaire. Dans le cas d'un psoriasis, le méthotrexate agit en attaquant les cellules responsables du psoriasis pour freiner leur prolifération (**Quintin, 2010**).

La dihydrofolate réductase et la thymidylate synthase sont des enzymes cibles à l'action inhibitrice de la méthotrexate. La première enzyme, la dihydrofolate réductase (DHFR) est une oxydoréductase qui catalyse la formation de tétrahydrofolate produit est le précurseur d'un ensemble de cofacteurs foliques essentiels aux réactions de transfert à un seul atome de carbone (**Antosiewicz et al., 2016**). Cette voie métabolique est essentielle pour la synthèse de novo des purines ainsi que celle de la thymidine et donc dans la synthèse de l'ADN (**Brown et al., 2016**). La deuxième enzyme, la thymidylate synthase est l'enzyme responsable de la transformation par méthylation de la déoxyuridine monophosphate, dUMP, en thymidine monophosphate qui est un déoxyribose appelé soit TMP, soit dTMP, qui est ensuite phosphorylé en thymidine triphosphate (TTP), laquelle est incorporée dans le DNA (**Riksen et al., 006**). La 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR), un intermédiaire de la biosynthèse des purines et de l'inosine monophosphate (IMP) est aussi affecté par la méthotrexate (**Antosiewicz et al., 2016**).

L'hépatotoxicité du méthotrexate est bien documentée en cancérologie où le produit est employé à fortes doses, mais également chez les patients souffrant de psoriasis et traités à faibles doses. La posologie efficace du méthotrexate varie de 7,5 à 15 mg par semaine. Elle peut être administrée par voie orale ou par voie intramusculaire (**Diouf et al.,2001**). Le méthotrexate est métabolisé en une forme poly-glutaminée qui est stockée dans ces cellules et le traitement au long cours induit une accumulation de ces métabolites dans le parenchyme hépatique. Le méthotrexate et ses métabolites pourraient induire une inhibition chronique du métabolisme des folates au niveau hépatique conduisant à une diminution de la synthèse de nucléotides (**Laharie et al., 2008**).

Les atteintes hépatiques sont parfois aiguës mais le plus souvent chronique. Les atteintes hépatiques aiguës ont été observées en cas d'utilisation à forte dose. Néanmoins, la toxicité du méthotrexate a été probablement surestimée en raison de nombreux facteurs confondants (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique). Le mécanisme de la toxicité du méthotrexate est mal connu. Les cellules hépatiques étoilées pourraient jouer un rôle et il existe probablement des facteurs génétiques. Toxicité hépatique se traduit initialement par une augmentation des transaminases, le plus souvent réversible. Il a été cependant décrit des cas d'atteinte hépatique, stéatose macro- vacuolaire, de fibrose ou de cirrhose hépatique lors de traitement au long cours, lors d'utilisation de fortes doses ou lors de traitements prolongés (**Lagarce et al., 2015**).

Afin de mieux comprendre les mécanismes de la toxicité hépatique du méthotrexate, cette recherche bibliographique est répartie en 2 chapitres :

- ✓ **Chapitre 1:** *Cancer et chimiothérapie anti-cancer*
- ✓ **Chapitre 2:** *Hépatotoxicité du méthotrexate*

CHAPITRE 1 :
CANCER ET CHIMIOThERAPIE
ANTICANCÉREUSE

1. Historique du cancer

Les maladies cancéreuses existaient déjà il y a 4 000 à 5 000 ans, comme en témoignent les travaux réalisés sur les momies de l'Égypte pharaonique. On peut citer à cet égard l'observation rapportée par Granville en **1825** : la dissection d'une momie de l'époque ptolémaïque lui fait découvrir une masse tumorale englobant l'ovaire. La cancérologie moderne naît entre **1750** et **1850**. Les découvertes scientifiques qui la fondent relèvent principalement de l'anatomie pathologique. Les travaux de Morgagni établissent des corrélations anatomo-cliniques à propos de 700 cas, et notamment à propos des cancers broncho-pulmonaires et des cancers de l'appareil digestif. En **1827**, Cruveilhier identifie un « suc cancéreux » qu'il regarde comme un signe anatomique caractéristique des tumeurs malignes. Le terme de métastase est employé pour la première fois en 1829 par Récamier, pour décrire les localisations secondaires cérébrales d'un cancer d'origine mammaire, observé chez une jeune femme de 28 ans (**Barthelmé, 1981**).

En 1907, une première étude épidémiologique liant l'exposition au soleil et le cancer de la peau. **En 1938**, Des chercheurs découvrent que le cancer, induit par des produits chimiques, est le résultat de deux différentes étapes : l'initiation et la promotion. Différents produits chimiques sont responsables de ces deux événements. **En 1945**, une Société de recherche sur le cancer est fondée par un groupe de 4 femmes dédiées à trouver un traitement contre le cancer. **En 1946**, la découverte de la première chimiothérapie (premiers agents alkylants) qui s'appelle les moutardes azotées. Ils sont la famille de traitements encore utilisés aujourd'hui contre certains cancers (**Tursz, 2013**). Depuis, la recherche dans ce domaine est en pleine expansion et apporte de l'espoir.

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules, liée à un échappement aux mécanismes de régulation qui assure le développement harmonieux de notre organisme. En se multipliant de façon anarchique, les cellules cancéreuses donnent naissance à des tumeurs de plus en plus grosses qui se développent en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent. Un cancer peut se former dans n'importe lequel des tissus. Chez les adultes, il se développe habituellement sur plusieurs années, voire des dizaines d'années. On peut diviser la formation d'une tumeur maligne en trois étapes qui sont chacune indispensables à l'apparition d'un cancer (**Lacour and Belon,2016**) .

2. Rappel sur la prolifération cellulaire

❖ Cellules normales

Les cellules normales se divisent sur l'ordre des cellules environnantes. Ce mécanisme de contrôle garantie à l'organisme pluricellulaire une taille et une architecture adaptée. Il existe un système de contrôle du nombre de division cellulaire subit par une cellule. C'est le raccourcissement des télomères (extrémités des chromosomes). Chaque division cellulaire engendre un raccourcissement des télomères jusqu'à une taille limite Cette dernière joue le rôle d'une horloge interne de la vie cellulaire. Les Caractéristiques des cellules normales sont le nombre de division limitées et programmées. Les cellules sensibles aux facteurs de croissance et généralement à son environnement cellulaire. Les cellules subissent l'inhibition de contact (pour les cellules adhérentes ou cellules organisées en tissus solides) c'est à dire quand les cellules rencontrent un contact cellulaire alors elles s'arrêtent de se multiplier (**McKinley et al., 2014**).

❖ Cellules Transformées

Il s'agit des cellules qui ont subi des modifications génétiques (= 1er état de la cancérisation). Ces cellules échappent aux signaux qui limitent leur prolifération. Les mécanismes impliqués dans ce processus sont la résistance à l'apoptose: l'inactivation de P53 car généralement, quand il découvre des problèmes génétiques il déclenche l'apoptose (molécule pro-apoptotique). L'accumulation de Bcl₂, molécule anti-apoptotique. La possibilité de se multiplier à l'infini: l'induction d'une enzyme, la topoisomérase qui sert à réparer les télomères. Par l'ensemble de ces procédures les cellules ne sont plus limitées dans leur multiplication; elles peuvent se multiplier à l'infini (**Figure 1**). Ces cellules transformées sont dites "immortelles" (**Lacave (2005)**). Les cellules cancéreuses possèdent 5 caractéristiques selon **Emile et al.(2012)**. :

*Elle prolifère anarchiquement, c'est-à-dire qu'elle se multiplie de manière anarchique et conduit à la formation de tumeur.

*Elle ne répond plus aux signaux d'apoptose, mort cellulaire programmée, elle est donc immortelle.

*Elle a la capacité de stimuler l'angiogenèse, c'est-à-dire la fabrication de vaisseaux sanguins afin d'irriguer la tumeur et lui permettre un développement plus rapide.

*Elle perd sa fonction au sein de l'organisme, elle se transforme.

*Elle peut se détacher de son tissu d'origine pour se répandre sur d'autres tissus de l'organisme, les métastases, mais ce n'est pas toujours le cas.

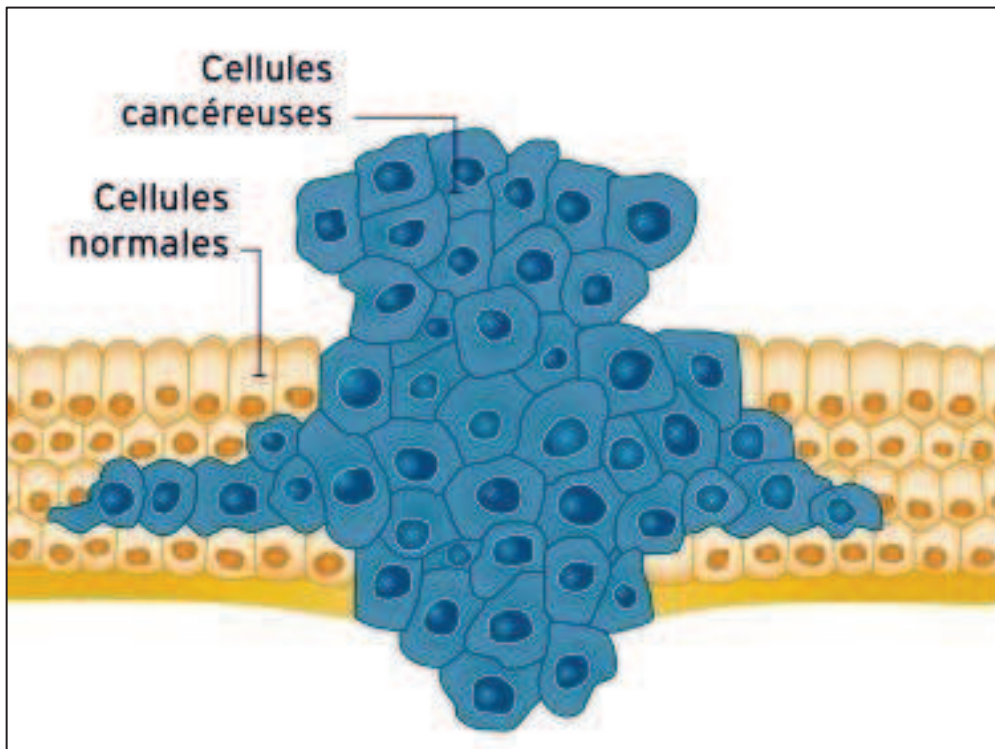


Figure 1 : Schéma montrant la manière dont les cellules cancéreuses se multiplient afin de former une tumeur (FCC, 2017)

3. Mécanismes de cancérisation

Les lésions précancéreuses sont des anomalies de la structure des tissus. Ces lésions perturbent la reproduction de cellules au cours du cycle cellulaire. Si elles ne sont pas traitées rapidement, ces lésions peuvent aboutir à l'apparition d'un cancer. Le développement d'un cancer comportait au moins deux étapes, l'initiation et la promotion. On en a depuis identifié une troisième, la progression.

3.1.Première phase : l'initiation

On constate une lésion précancéreuse au niveau de l'ADN, celle-ci est responsable de la mutation d'une cellule auparavant ne présentant aucune anomalie en une cellule cancéreuse. Les initiateurs de cette mutation nombreux. Le matériel génétique d'une cellule est endommagé; il s'agit d'un événement fréquent. La fumée de cigarette, l'amiante, les substances cancérogènes présentes dans les aliments ou un surplus de radicaux libres peuvent causer un tel dommage. La plupart du temps, l'organisme répare l'erreur grâce à ses mécanismes naturels. Si l'erreur est irréparable, la cellule meurt. On parle alors d'apoptose ou de « suicide » cellulaire. Lorsque ces mécanismes ne ponctionnent pas, la cellule endommagée entre en phase de « promotion »(Lacave ,2005 ; Pezzella *et al* .,2015).

Dans un premier temps, il se produit une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule ; il en résulte une transformation de cette cellule. Ce changement initial peut être causé par des agents carcinogènes comme les produits chimiques, le tabac ou l'exposition à des radiations, mais la cause est souvent inconnue et possiblement liée au hasard. Les changements causés par des agents carcinogènes sont dits *initiateurs*. À ce stade, la cellule commence à devenir anormale (Sun and Karin, 2014).

3.2. Deuxième phase : la promotion

Les cellules qui ont subi une mutation ne sont pas éliminées par le système de contrôle du génome. Ces cellules acquièrent les caractéristiques des cellules cancéreuses et se multiplient de façon anarchique, en perdant en partie ses caractères différenciés. Il y a formation de groupements identiques de cellules transformées. C'est l'apparition des tumeurs cancéreuses. Quand le nombre de cellules mutées atteint 10^9 , le patient entre dans la phase clinique et la tumeur peut être observée par l'imagerie à rayons X (FCC, 2017).

3.3. Troisième phase : la progression

Le développement des cellules de phénotype malignes est complètement incontrôlées, les tumeurs ne sont plus localisées dans un seul organe mais se répandent par la lymphe et le sang dans tout le reste du corps. C'est ce qu'on appelle des métastases. Il y a, à ce niveau de développement, une impossibilité de traitement médical, les cellules acquièrent des caractéristiques les rendant pharmaco-résistantes. Dans sa phase de croissance, la tumeur commence à provoquer des symptômes : des saignements, de la fatigue, etc. Dans certains cas, elles peuvent envahir d'autres parties du corps (on parle alors de métastases). Que ce soit par voie sanguine ou lymphatique, les cellules cancéreuses qui quittent le foyer tumoral initial doivent franchir des étapes successives : chaque étape représente un obstacle que seul un petit nombre de cellules cancéreuses ayant réussi à s'adapter à un nouvel environnement réussiront à franchir (Emile *et al.*, 2012). Ces différentes étapes sont selon la **Figure3** :

- **le détachement cellulaire et l'invasion de la matrice extra-cellulaire** : c'est une étape limitante qui met en jeu les molécules d'adhésion (perte de l'ancrage cellulaire), les protéases extracellulaires (dégradation de la matrice extra-cellulaire). Il s'agit du passage dans le courant sanguin ou lymphatique (Sun and Karin, 2014).

• **Intravasation** : Il s'agit du passage dans le courant sanguin ou lymphatique. Survie dans la circulation : Dans la circulation les cellules cancéreuses ne prolifèrent pas. Elles doivent résister à des agressions mécaniques: pression sanguine, élongation et friction dans les capillaires. Elles ont tendance à s'agréger pour résister aux agressions (**McKinley et al., 2014**).

• **Extravasation** : Les mécanismes impliqués semblent proches de ceux mis en jeu lors de l'extravasation des leucocytes dans les sites inflammatoires. Puis, la cellule tumorale provoque la rétraction des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux, découvrant ainsi les protéines de la membrane basale. Elle se fixe ensuite à la membrane basale par l'intermédiaire de récepteurs. Puis ses enzymes dégradent les protéines et perforent la membrane basale. Des protubérances tentaculaires s'infiltrant dans la zone endommagée et la cellule tumorale s'introduit dans cet orifice tout en continuant de produire des enzymes qui lui permettent d'atteindre les couches de la matrice extracellulaire situées sous la couche basale et de pénétrer dans le tissu sous-jacent (**Kim et al., 2016**).

• **Survie et prolifération dans un site étranger** : L'invasion est un phénomène actif complexe par lequel les cellules tumorales qui ont quitté la circulation sanguine envahissent les tissus. C'est une étape limitante et peu de cellules y parviennent. Un écosystème favorable est indispensable à leur survie et à leur prolifération (la nécessité de molécules d'adhésion leur permettant de s'ancrer dans le tissu et la nécessité de facteurs de croissance sécrétés par le milieu (**Emile et al., 2012; Pezzella et al., 2015**)).

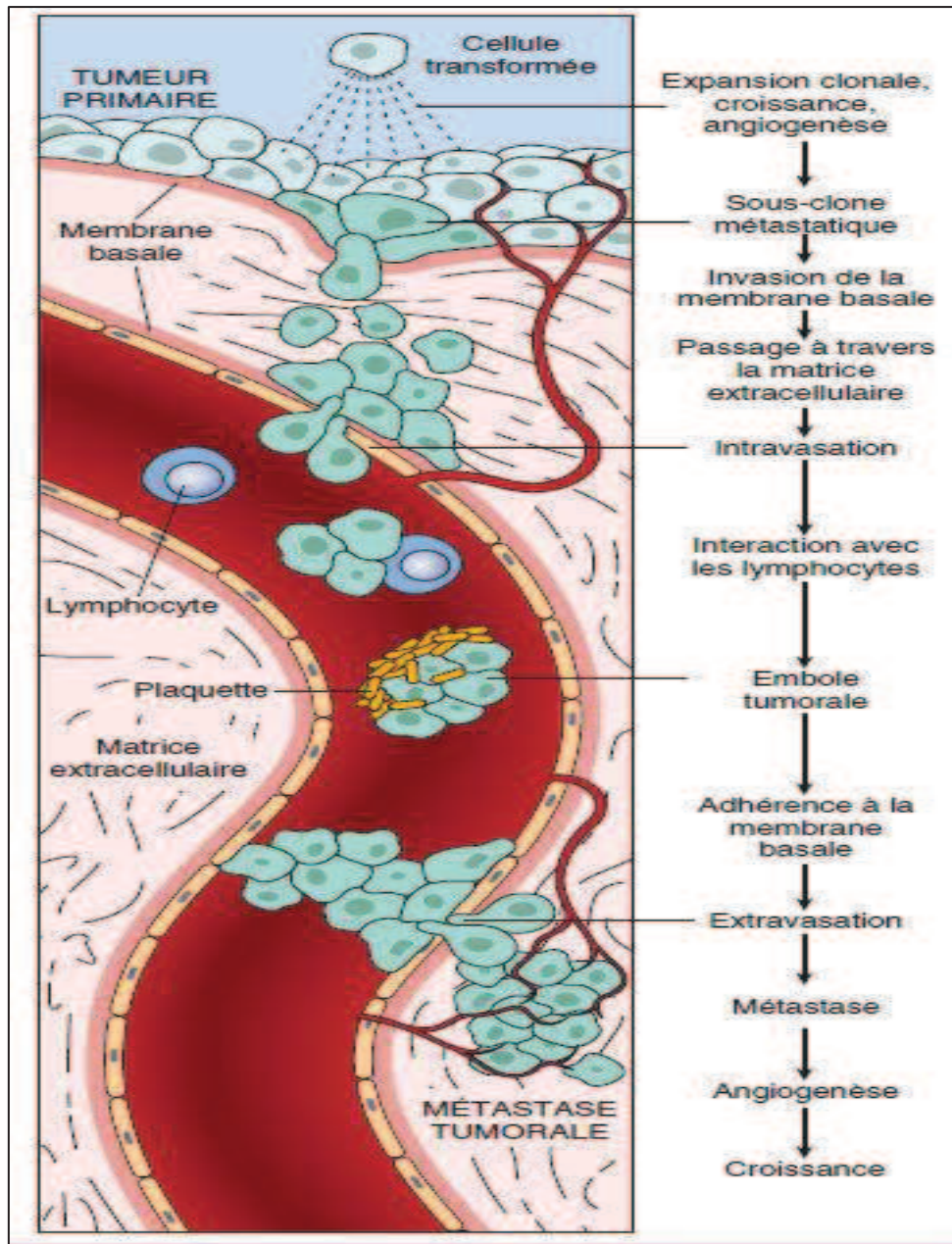


Figure2 : Les étapes de la métastase par voie hématogène (Emile *et al.*,2012).

4. Facteur favorisant la cancérisation

4.1. Radicaux libres

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules qui ont un électron en plus (électron non apparié). On dit de cet électron qu'il est libre puisqu'il ne trouve pas de charge électrique opposée (de proton) à laquelle il pourrait rester lié. Ils ont une forte réactivité, une durée de vie très courte (quelques minutes), et les mettre en évidence est donc très difficile. Un tel électron engendre des réactions chimiques que l'on retrouve dans le processus d'oxydation cellulaire. En effet, ils sont capables d'extraire un électron des molécules voisines pour combler leur manque. Ils deviennent donc néfastes pour un certain nombre de molécules organiques comme nos protéines ou nos lipides (**Sahnoun et al., 1999**). Par exemple, ils peuvent induire des dommages et des lésions sur l'ADN. Ainsi, les protéines deviennent raides et les lipides deviennent rances. Ces réactions, s'effectuent en « cascade », c'est-à-dire qu'une de ces réactions en induit une autre. Les radicaux libres et donc l'oxydation des cellules ne sont pas sans conséquence sur l'espérance de vie d'un individu. Normalement, chez un individu normal, il y a équilibre entre production de radicaux libres et activités anti-oxydantes. Les anti-oxydants (glutathion, vitamines,...etc) sont des substances qui peuvent protéger la cellule des cellules instables. Ils interagissent avec les radicaux libres et les stabilisent (**Favier, 2003**).

Les radicaux libres et donc l'oxydation des cellules ne sont pas sans conséquence sur l'espérance de vie d'un individu, en effet de nombreuses maladies sont liées à l'oxydation (cancer, maladies cardio-vasculaires et diabète). Les facteurs induisant le cancer sont très nombreux et différents (**Figure 3**), mais peuvent être regroupés en trois parties majeures : les facteurs chimiques (nitrosamines et alcool), physiques (chaleur, la lumière ou les radiations ionisantes) et biologiques (virus de Sida). Ces facteurs génèrent des intermédiaires radicalaires potentiellement carcinogènes (**Sun and Karin, 2014**). Le radical hydroxylé (OH^\bullet) est le radical le plus réactif avec l'ADN et l'ARN, car il réagit facilement avec les bases (puriques, pyrimidines) et avec les sucres (ribose, désoxyribose). Les protéines nucléaires « histones » sont également attaquées par les radicaux libres oxygénés. Ces liaisons croisées interfèrent sur la réplication, transcription, et la réparation de l'ADN (**Delattre, 2007**).

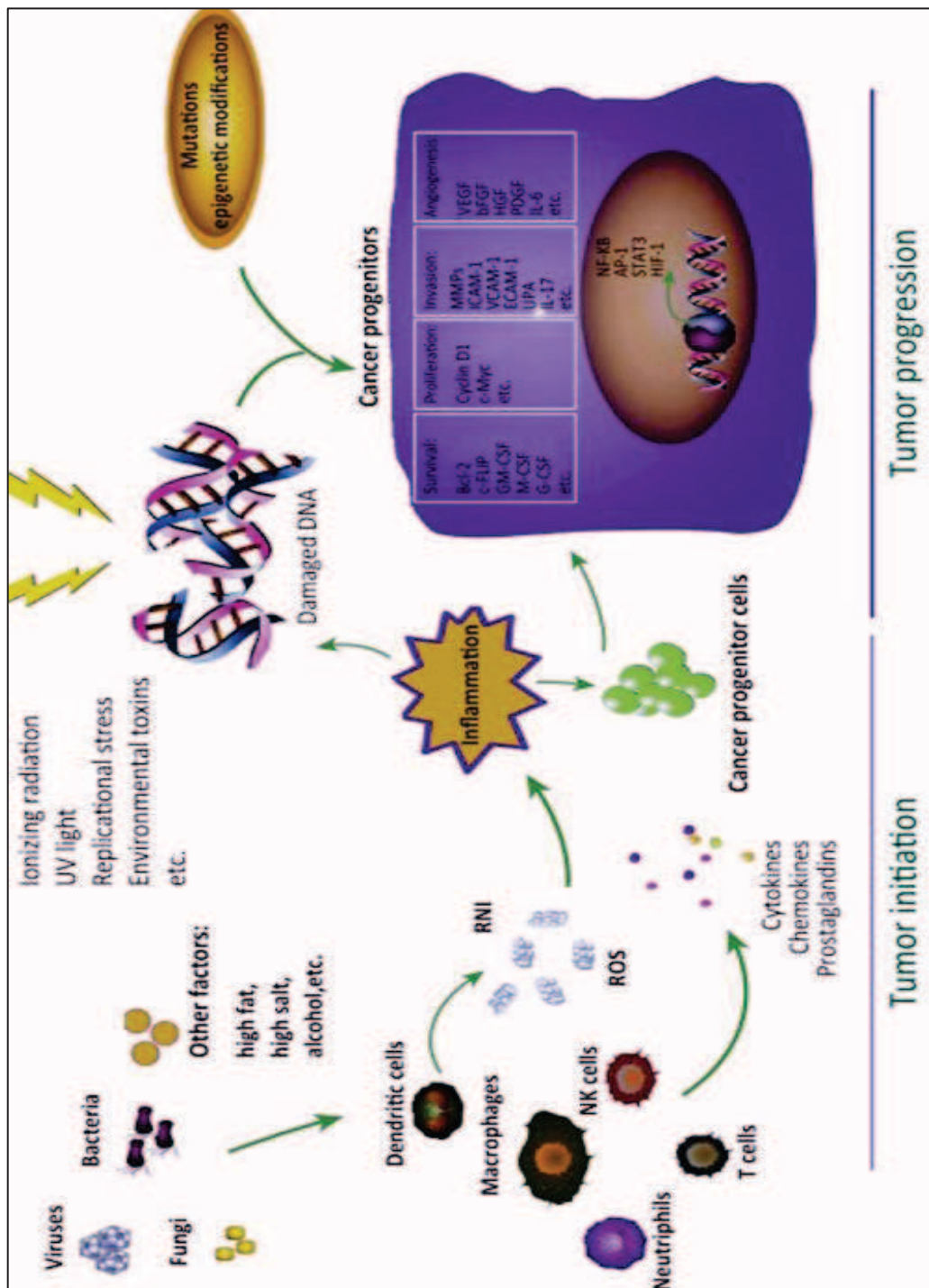


Figure 3: Facteurs favorisant la cancérisation (Sun and Karin, 2014).

Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées: la 8- oxo guanine, 8- nitroguanine, formamidopyrimidine, 8-oxo adénine, formimido uracile, 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile, thymine diol, oxazolone. Ces sont les premières étapes de la carcinogenèse et ce n'est pas une coïncidence si les agents carcinogènes sont tous des générateurs puissants de radicaux libres (**Favier,2003 ; Hess and Khasawneh, 2015**).

4 .2. Système immunitaire

Toutes les cellules cancéreuses ne donnent cependant pas des cancers menaçant l'organisme. Le système immunitaire du corps dispose en effet d'armes spécialisées, les « cellules tueuses », qui sont capables de détecter les cellules anormales et de les éliminer. C'est seulement si ces défenses immunitaires sont débordées que le cancer se développe (**Lamchahab et al.,2014**) .

4.3. Modifications génétiques et l'apparition de tumeurs

Une cellule dont l'ADN est abîmé par un agent interne ou externe à l'organisme possède un système de réparation habituellement efficace, qui permet de reconstituer assez rapidement un ADN normal. Toute mutation au niveau des gènes réparateurs de l'ADN peut donc entraîner l'apparition d'un cancer. Les cellules cancéreuses échappent toujours au contrôle de leurs divisions, pourtant dû à des mécanismes d'origine génétique très efficaces. Il existe en effet deux types de gènes impliqués dans le contrôle de la division.

- Les gènes **activateurs de la division**, ou **proto-oncogènes**, codent pour des facteurs de croissance. Une mutation les transforme en **oncogènes**, qui vont stimuler de manière excessive la prolifération cellulaire (**Lacave et al.,2005**).

• Les gènes inhibiteurs de la division, ou **anti-oncogènes**, ont l'effet inverse, puisqu'ils codent pour des protéines qui empêchent la multiplication des cellules. Toute mutation qui empêche l'expression de ces gènes, ou annule le contrôle de la division cellulaire et provoque une prolifération cellulaire anarchique. • Une cellule cancéreuse peut également devenir « immortelle » par mutation des gènes responsables de l'apoptose (**Sun and Karin, 2014**).

5. Principaux traitements anticancéreux

Il existe de nombreux traitements anticancéreux. On peut citer la chirurgie curative qui consiste en l'ablation de la tumeur et la radiothérapie qui détruit l'ADN des cellules cancéreuses. Malgré les effets secondaires importants de cette dernière thérapie (lésion des zones voisines de celle qui est traitée), cette technique est très employée, associée à la chirurgie ou à une chimiothérapie. La chimiothérapie est celle qui altère la reproduction des cellules cancéreuses (**Amin et al., 2009**). On distingue les substances antimitotiques, qui traitent les cellules disséminées dans l'organisme, et les cytotoxiques, qui agissent sur toutes les cellules, et provoquent des effets secondaires pénibles : nausées, vomissements et chute des cheveux (**Lacave et al., 2005**).

Les autres méthodes thérapeutiques : telles que l'hormonothérapie (pour traiter un cancer hormono-dépendant comme le cancer du sein, de la prostate), l'immunothérapie (stimuler les défenses immunitaires) et la thérapie anti-antigénique (empêche la formation des vaisseaux sanguins) (**Thurston, 2007; Faure, 2013**). Seulement la chimiothérapie sera détaillée dans notre travail. L'ensemble de traitements anti-cancer sont illustrés par la **Figure 4**.

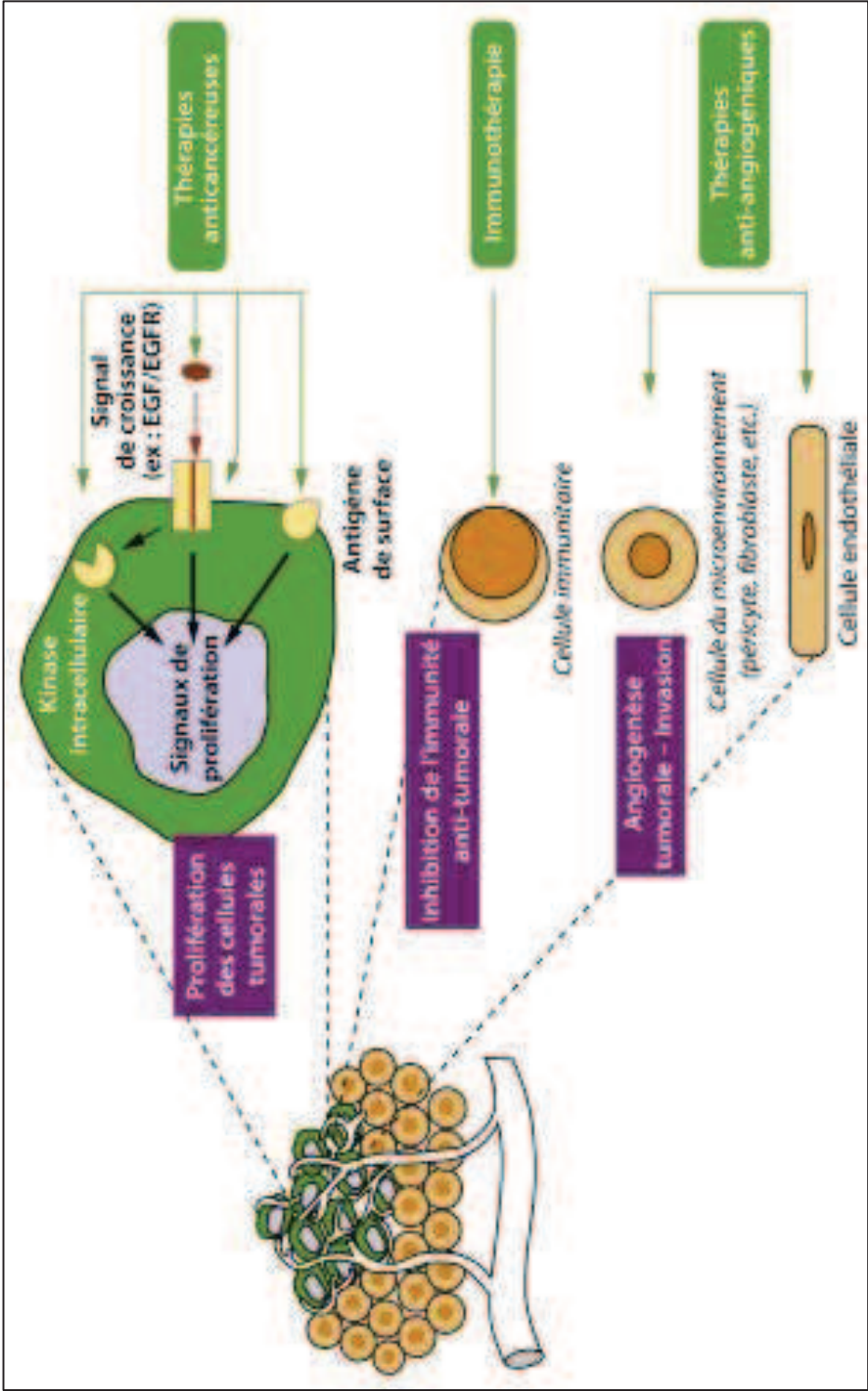


Figure 4: Principaux thérapies anti- cancer (Faun, 2013).

6. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement comportant l'administration de médicaments qui agissent sur les cellules cancéreuses, soit en les détruisant, soit en les empêchant de se multiplier. Les médicaments agissent sur les autres cellules de l'organisme qui se développent rapidement, et cela explique les effets secondaires de la chimiothérapie. Mais nos bonnes cellules sont résistantes et très nombreuses, alors que les cellules cancéreuses sont en nombre beaucoup plus faible et sont plus fragiles. C'est ce qui explique l'efficacité du traitement. Ces médicaments sont très puissants. Leur dosage, le rythme de leur administration, la façon dont on les associe entre eux dépend de l'état et de la pathologie du malade (**Lacave *et al.*,2005**).

On emploie de nombreux types différents d'agents chimiothérapeutiques pour traiter le cancer. Les différents types d'agents chimiothérapeutiques peuvent être regroupés ou classés dans diverses catégories. Il est possible que cette classification change au fur et à mesure que de nouveaux médicaments apparaissent. Habituellement les agents chimiothérapeutiques sont classés selon leur structure chimique et leur façon d'agir sur les cellules cancéreuses. Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie différents (**Tableau 1**).

Un médicament peut être employé seul (monothérapie) ou, le plus souvent, associé à d'autres médicaments (polythérapie). Une association de plusieurs médicaments de chimiothérapie correspond à ce que l'on appelle un schéma ou un protocole de chimiothérapie (**Soria *et al.*, 2012**). Les médicaments employés, les doses administrées, ainsi que la durée du traitement varient d'une personne à l'autre, en fonction des caractéristiques du cancer et de la tolérance au traitement. C'est pourquoi le plan de traitement est déterminé au cas par cas (**Lagarce *et al.*, 2015**).

Tableau 1 : Classes de la chimiothérapie anticancéreuse (Soria *et al.*, 2012)

Classe	Type	Exemples
Agents alkylants	moutarde à l'azote	<ul style="list-style-type: none"> • méchloréthamine • melphalan • cyclophosphamide • ifosfamide • estramustine
Antimétabolites	antifoliques	<ul style="list-style-type: none"> • méthotrexate • raltitrexed • pemetrexed
	analogues de la purine	<ul style="list-style-type: none"> • cladribine • fludarabine • mercaptopurine) • thioguanine
	analogues de la pyrimidine	<ul style="list-style-type: none"> • azactidine • capécitabine • cytarabine • 5-fluorouracil • gemcitabine
Produits naturels	antibiotiques	<ul style="list-style-type: none"> • bléomycine • dactinomycine • daunorubicine • doxorubicine • épirubicine
	enzymes	<ul style="list-style-type: none"> • asparaginase
	taxanes	<ul style="list-style-type: none"> • docétaxel • paclitaxel
	antimitotiques	<ul style="list-style-type: none"> • vinblastine • vincristine
	inhibiteurs de la topoisomérase I	<ul style="list-style-type: none"> • irinotécane • topotécan
	inhibiteurs de la topoisomérase II	<ul style="list-style-type: none"> • étoposide • téniposide

Les agents anticancéreux se caractérisent par leurs propriétés cytotoxiques. Le point d'impact sur le cycle cellulaire est important, car des produits chimiques qui présentent des modes d'action différents peuvent être associés rationnellement pour accroître les effets antitumoraux (**Figure 5**). Ils provoquent la mort des cellules engagées dans le cycle cellulaire, par interaction avec l'ADN ou avec le fuseau mitotique. Ces agents anticancéreux sont classés suivant leur mécanisme d'action (**Chauvergne and Hoerni, 2001 ; Espinosa and Raposo, 2010**). Les principaux médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuses peuvent être classés en trois catégories.

6.1. Agents cytotoxiques

6.1.1. Agents alkylants

Ils forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne ADN et inhibent ainsi la réplication. Les agents alkylants et apparentés possèdent un groupement chimique pouvant former des liaisons covalentes avec les acides nucléiques de la cellule. L'alkylation intervient essentiellement au moment de la réplication de l'ADN (phase S) quand les deux brins sont séparés et exposent ainsi les sites d'intérêt à l'action alkylante (**Chauvergne and Hoerni, 2001**). Le blocage de la mitose en phase G₂ conduit à la mort de la cellule. Cette classe pharmacologique comprend un très grand nombre de substances utilisées en thérapeutique. Les plus communément utilisés sont les moutardes à l'azote, le cyclophosphamide, les nitroso-urées et la cisplatine (**Hess and Khasawneh, 2012**).

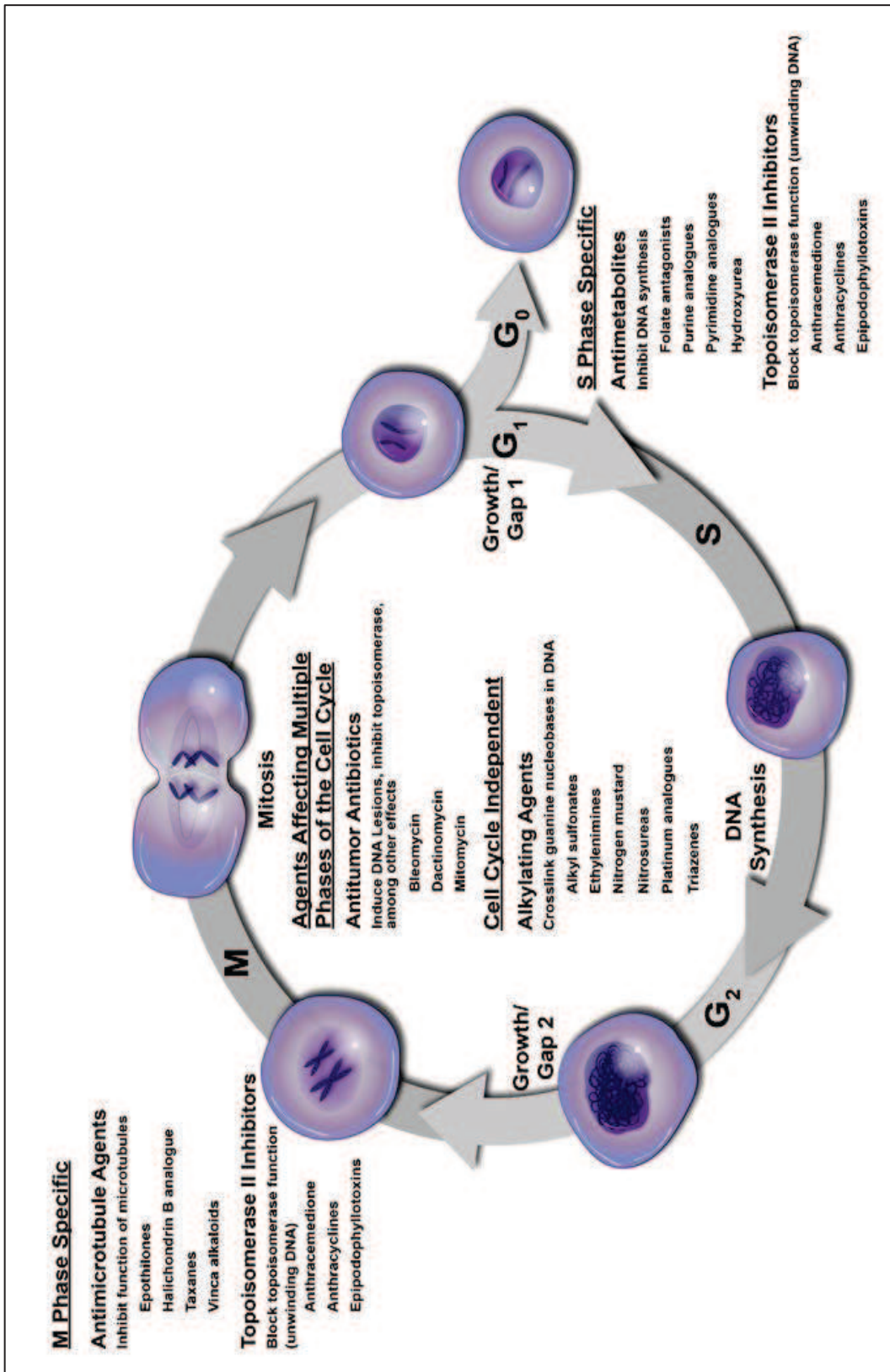


Figure 5: Cibles de l'action des agents anticancéreux au niveau du cycle cellulaire (MCG, 2017).

✓ **Antibiotiques cytotoxiques**

Ils sont des produits d'origine microbienne qui inhibent la division cellulaire. Les antibiotiques cytotoxiques (les anthracyclines, la **dauxorubicine** et la bleomycines) produisent généralement leurs effets antimitotiques par des interactions directes avec l'ADN (**Rene et al.,2012; Ewer and Ewer,2015**).

✓ **Dérivés végétaux tubulo-affines**

Produits dérivés de plantes (comme la vincristine) qui affectent de façon spécifique la fonction du fuseau mitotique par liaison à la tubuline. Leur cible moléculaire commune est la tubuline cytoplasmique dont la polymérisation est nécessaire à la construction du fuseau mitotique. La résultante de l'interaction de ces substances avec la tubuline est le blocage de la mitose en métaphase. Leurs effets sont manifestes uniquement sur les cellules en division (**Latosińska and Latosińska, 2013**).

6.1.2. Inhibiteurs de Topoisomérase

La topo-isomérase I a pour rôle de couper transitoirement l'un des deux brins de la double hélice d'ADN pour permettre à la réplication de progresser. L'inhibition de l'enzyme empêche la topo-isomérase I de réparer la coupure de l'ADN. La progression de la fourche de réplication se trouve ainsi bloquée, d'où rupture irréparable de l'ADN conduisant à la mort cellulaire. Les inhibiteurs de la topo-isomérase I sont donc des agents phase S et cycle-dépendants. Les exemples comprennent le topotécan, irinotecan, l'étoposide et le teniposide (**Conroy et al.,1999**).

6.1.3. Antimétabolites(Antifoliques)

Le nom de cette classe indique le mécanisme d'action de l'agent. Les antimétabolites agissent comme des substituts des métabolites, qui participent au métabolisme normal. Les antimétabolites affectent davantage les cellules cancéreuses que les cellules normales puisque les cellules cancéreuses se divisent plus rapidement. Les antimétabolites sont spécifiques du cycle cellulaire. Beaucoup sont aussi spécifiques d'une phase du cycle cellulaire (**Espinosa and Raposo, 2010**). Le principal antagoniste folique est le methotrexate (**Figure 6**).

7. Methotrexate

La méthotrexate est l'antimétabolite le plus utilisé en chimiothérapie anticancéreuse. Les folates sont essentiels à la synthèse des bases puriques et de la thymidine, lesquels sont essentiels pour la synthèse d'ADN et la division cellulaire. Les folates pour agir comme coenzyme doivent être réduits en tetrahydrofolate (FH4) par la dihydrofolate reductase (**Sanchez del-Campo et al., 2013**) Le methotrexate analogue des folates présente une affinité supérieure pour la dihydrofolate reductase que les folates eux-mêmes. Cette compétition conduit rapidement à la déplétion de la cellule en FH4 et donc à l'interruption de la synthèse d'ADN. De cette façon, la Methotrexate inhibe la synthèse de l'acide folinique indispensable pour la synthèse des bases nucléiques (uridine, thymidine), en se combinant à la dihydrofolate réductase (**Schröder and Stein, 2003 ; Chan and Cronstein, 2013**).

Dans la cellule, de même que les folates, le methotrexate est polyglutaminé. Il peut rester sous cette forme dans la cellule plusieurs mois. Les mécanismes de résistance incluent, une diminution du transport intracellulaire, une diminution de l'affinité de la dihydrofolate réductase, une surproduction de cette enzyme et une diminution de la polyglutamination. Les effets indésirables les plus communs incluent une myelosuppression, une toxicité rénale, une toxicité de l'épithélium gastro-intestinal et des lésions des muqueuses (**Laharie,2008**).

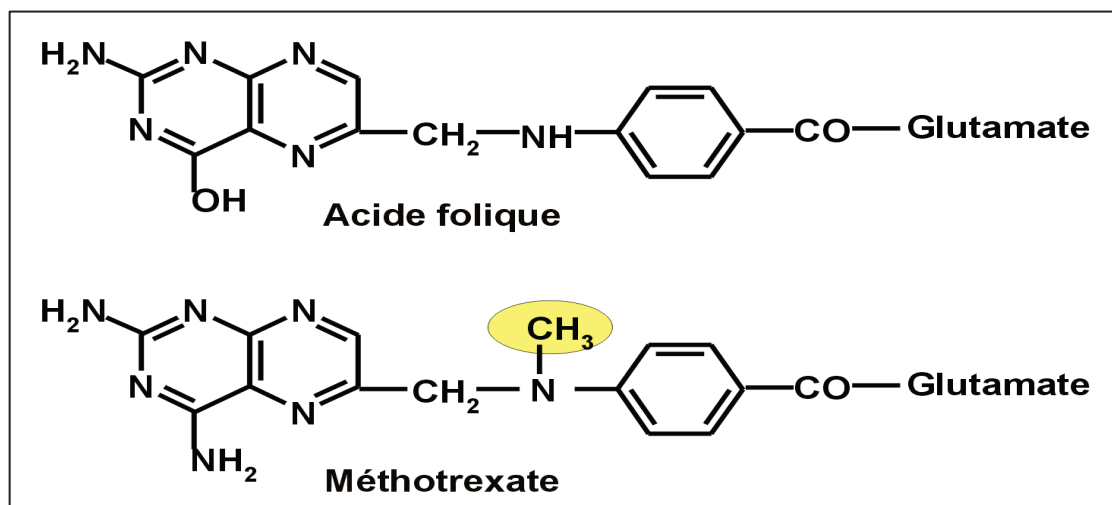


Figure 6 : Schéma de l'acide folique et le méthotrexate (Wyeth,2016).

7.1.Mécanisme d'action

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. Le méthotrexate pénètre dans la cellule par une voie de transport actif des folates réduits (**Lagarce et al.,2014**) . Du fait de la polyglutamation du méthotrexate induite par l'enzyme folylpolyglutamylate synthétase (FPGS), la durée de l'effet cytotoxique de la substance active dans la cellule augmente (**Figure 7**). Le méthotrexate est une substance phase-dépendante dont la principale action est dirigée sur la phase S du cycle cellulaire Le méthotrexate s'utilise pour traiter certains types de cancers comme une leucémie, un cancer du sein, un cancer de la tête et du cou, un cancer de l'estomac, un cancer de la vessie et un cancer des o (**Sanchez del-Campo et al., 2013**). Quand il s'utilise à titre d'anticancéreux, le méthotrexate exerce une action qui bloque un processus enzymatique nécessaire à la duplication des cellules cancéreuses. Employé à cette fin, le méthotrexate est alors connu comme un anti-métabolite (**Laharie,2008**). Dans la lutte contre une polyarthrite rhumatoïde, son activité atténue l'inflammation et supprime les réactions du système immunitaire. Dans le cas d'un psoriasis, le méthotrexate agit en attaquant les cellules responsables du psoriasis pour freiner leur prolifération (**Quintin,2010**).

La dihydrofolate réductase et la thymidylate synthase sont des enzymes cibles à l'action inhibitrice de la methotrexate. La première enzyme, la dihydrofolate réductase (DHFR) est une oxydoréductase qui catalyse la formation de tétrahydrofolate produit est le précurseur d'un ensemble de cofacteurs foliques essentiels aux réactions de transfert à un seul atome de carbone (**Antosiewicz et al.,2016**). Cette voie métabolique est essentielle pour la synthèse de novo des purines ainsi que celle de la thymidine et donc dans la synthèse de l'ADN. (**Robert et al.,2005 ; Brown et al.,2016**). La deuxième enzyme, la thymidylate synthase est l'enzyme responsable de la transformation par méthylation de la déoxyuridine monophosphate, dUMP, en thymidine monophosphate qui est un déoxyribose appelé soit TMP, soit dTMP, qui est ensuite phosphorylé en thymidine triphosphate(TTP), laquelle est incorporée dans le DNA (**Riksen et al.,2006**). La 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR), un intermédiaire de la biosynthèse des purines et de l'inosine monophosphate (IMP) est aussi affecté par la méthotrexate (**Schröder and Stein,2003; Antosiewicz et al.,2016**).

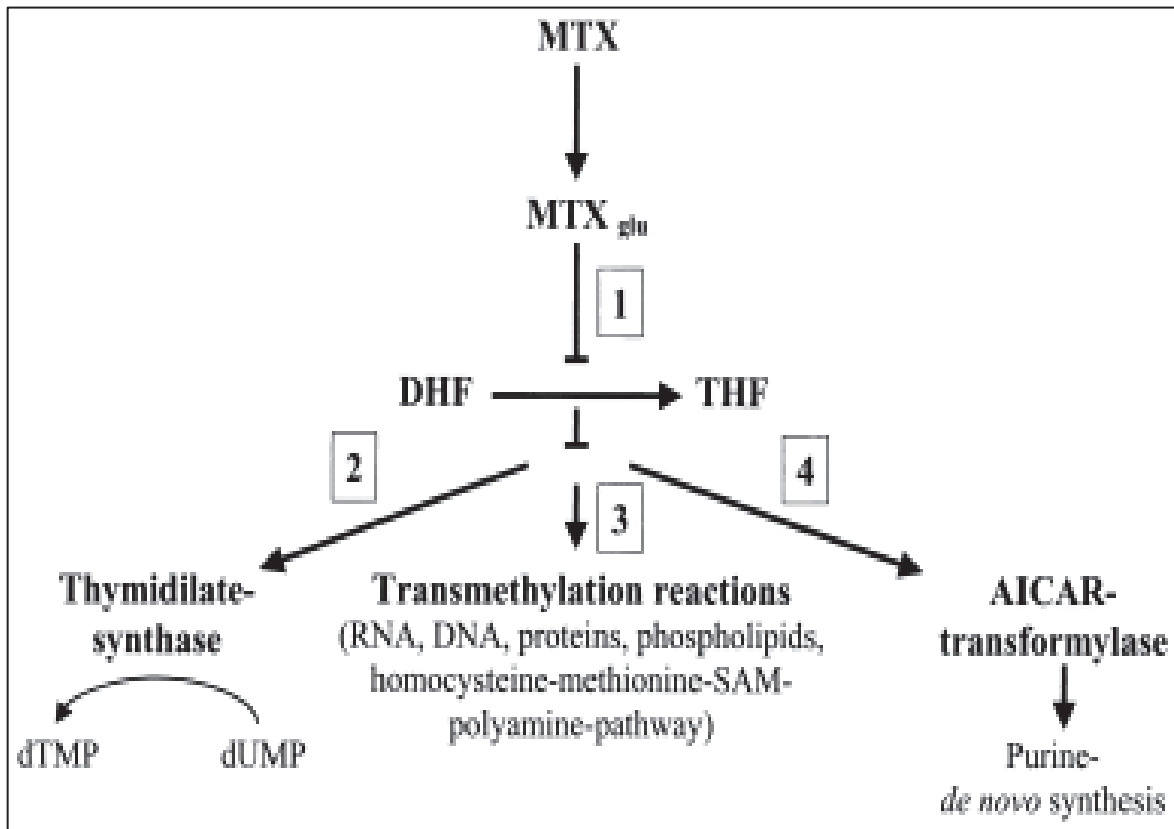


Figure 7: Modes d'action anti-cancer de la methotrexate (Schröder and Stein,2003): Inhibition de la dihydrofolate reductase (1) conduit à un déficit en tetrahydrofolate (THF); inhibition de la thymidilate synthase (2); inhibition de reaction de transmethylation transmethylation (3); inhibition de 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR) transformylase (4).

7.2.Toxico-cinétique

✓ Administration et absorption

Le méthotrexate ou acide 4-amino-N-méthylpteroglutamique est un agent antimétabolite, analogue de l'acide folique qui agit en inhibant la dihydrofolate réductase. En milieu professionnel, le méthotrexate peut être absorbé par voies cutanée (contact direct ou projection lors de la préparation, de la manipulation des excréta ou de l'élimination des déchets, contact avec des surfaces contaminées), respiratoire (aérosols liquides ou solides notamment au cours des préparations ou formes pulvérulentes lors de la production industrielle) et digestive (**Wyeth, 2016**). Les taux d'absorption en fonction des différentes voies d'exposition dans le cadre professionnel ne sont pas connus. Lors d'un usage thérapeutique, la biodisponibilité moyenne de la forme orale est de 60 % à 80 % ; elle est dose dépendante. Après absorption orale, un pic sanguin de méthotrexate est atteint dans les 1 à 2 heures. La diffusion tissulaire est bonne (**Fahrig *et al.*,1989 ; INRS, 2017**).

✓ Métabolisme

La majeure partie du méthotrexate est transformée au niveau hépatique et intracellulaire en polyglutamate de méthotrexate, métabolite actif qui par hydrolyse peut être à nouveau converti en méthotrexate ; moins de 15 % du méthotrexate est transformé en 7-hydroxyméthotrexate (7-OH- méthotrexate) métabolite principal, moins actif (**Fahrig *et al.*,1989; Widemann *et al.*, 2000**). Dans le sang, le méthotrexate est pour 50 % lié à l'albumine tandis que son métabolite le 7-OH- méthotrexate est lié à 90 % aux protéines. La médiane de la demi-vie du méthotrexate plasmatique serait triphasique (< 1 heure, 2 à 3 heures et 8 à 10 heures) et celle du 7-OH- méthotrexate plasmatique de 116 heures, quelle que soit la voie d'administration ((**Diouf *et al.*,2001**))

✓ **Elimination**

Après administration per os ou par voie IV dans un but thérapeutique, le méthotrexate est principalement éliminé par voie urinaire (plus de 70 % dans les 24 heures) et pour une moindre part par voie biliaire (environ 10 %) et dans les fèces (**Reutenauera et al.,2009**). Quelle que soit la voie d'administration (IV, orale et IM), les médianes des pourcentages de la dose administrée de méthotrexate excrétée dans les urines sous forme inchangée dans les 24 heures sont de 46 à 99 % (**Durisova, 2016**). La demi-vie d'élimination du méthotrexate serait d'environ 10 heures (entre 3 et 15 heures en fonction de la dose) ; celle du 7-OH-méthotrexate étant plus longue. Il existe une grande variabilité individuelle de la pharmacocinétique du méthotrexate (**Joseph et al., 2009; INRS, 2017**).

7.3. Effets indésirables

Beaucoup de médicaments peuvent provoquer des effets secondaires. Un effet secondaire est une réponse indésirable à un médicament lorsqu'il est pris à des doses normales. Il peut être léger ou grave, temporaire ou permanent. Les effets secondaires énumérés ci-après ne sont pas ressentis par toutes les personnes qui utilisent ce médicament. les effets secondaires associés à la prise de la méthotrexate apparaissaient comme une baisse de la pression artérielle; des étourdissements; de la fatigue; une perte de cheveux; des maux de tête; une perte d'appétit; de la nausée; un dérangement d'estomac et des vomissements (**Reutenauer et al., 2009 ; Wyeth,2016**). Certaines personnes peuvent ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés

Beaucoup de médicaments peuvent provoquer des effets secondaires. Un effet secondaire est une réponse indésirable à un médicament lorsqu'il est pris à des doses normales. Il peut être léger ou grave, temporaire ou permanent. Les effets secondaires énumérés ci-après ne sont pas ressentis par toutes les personnes qui utilisent ce médicament. les effets secondaires associés à la prise de la méthotrexate apparaissaient comme une baisse de la pression artérielle; des étourdissements; de la fatigue; une perte de cheveux; des maux de tête; une perte d'appétit; de la nausée; un dérangement d'estomac et des vomissements (**Reutenauer et al., 2009 ; Wyeth,2016**). Certaines personnes peuvent ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés

CHAPITRE 2 :
HEPATOTOXICITE ET
METHOTREXATE

1. Foie

1.1. Description anatomique

Le foie est un organe rouge brun et ferme. Il est situé dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen directement sous le diaphragme. Le foie mesure en moyenne 28 cm en transversal et pèse près de 1,5 kg en moyenne. Il est rempli de sang (800 à 900 grammes en moyenne). Cela fait du foie, l'organe le plus volumineux du corps humain. Il assure de très nombreuses fonctions biologiques (**Ramé and Thérond , 2007**). Le foie est soutenu par deux ligaments et il est composé de quatre lobes partiellement séparés les lobes principaux sont le lobe droit et le lobe gauche ; plus petit par le ligament falciforme .le foie est recouvert par un mince film de tissu conjonctif appelé la capsule de Glisson (**McKinley et al ., 2014**).

L'apport sanguin est réalisé par l'artère hépatique propre, amenant le sang oxygéné, et par la veine porte ramenant le sang du tube digestif riche en nutriments en période post-prandiale. Le sang de ces deux vaisseaux se mélange dans les sinusoides hépatiques qui cheminent entre les travées d'hépatocytes pour se réunir dans une veine centrolobulaire . Le retour veineux du foie s'effectue par les veines hépatiques, également appelées veines sus-hépatiques, qui se jettent dans la veine cave inférieure (**Kierszenbaum, 2006**).

1.2. Histologie du foie

Histologiquement, le parenchyme hépatique est constitué de lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet (**Figure 8**). Les lobules sont centrés par une veine centrolobulaire. L'espace porte est constitué d'un tissu conjonctif contenant une branche veine porte; une branche de l'artère hépatique et un ou plusieurs canaux biliaires interlobulaires (**El Khoury et al., 2015**). Le foie comporte plusieurs types cellulaires notamment les hépatocytes, cellules de Ito, de Kupffer et Cellules endothéliales (**Figure 9**).

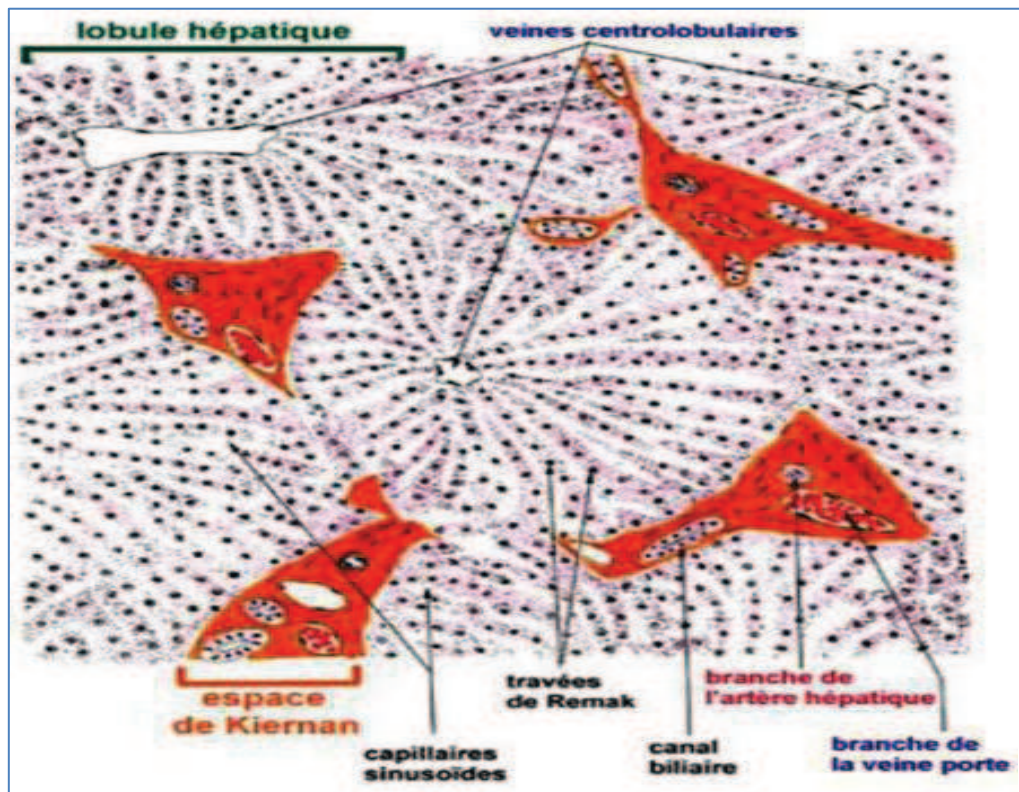


Figure 8 : Lobules hépatiques (Benhamou, 2003)

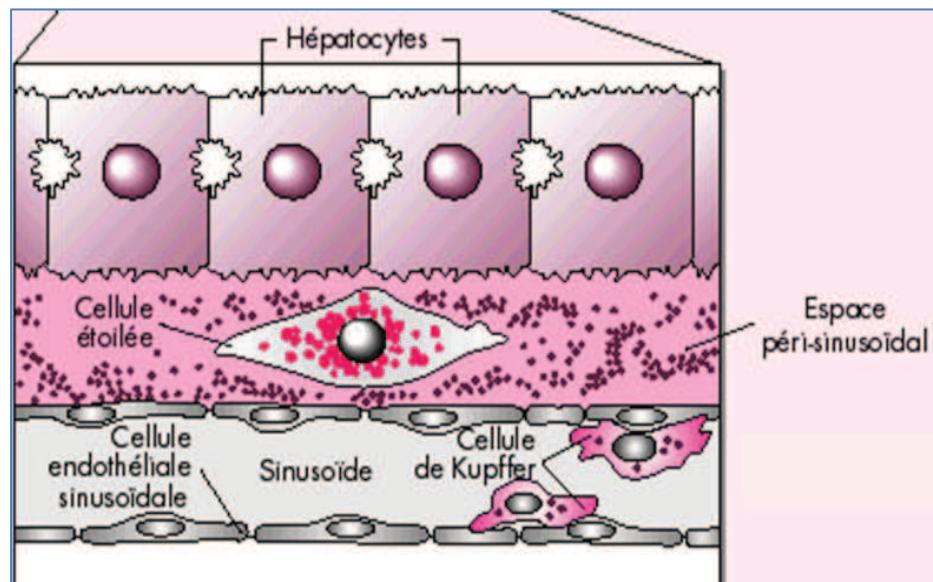


Figure9 : Différentes cellules du foie (Bedosa,1996)

□ Hépatocytes

Les hépatocytes représentent 80% des cellules du foie. Ils sont disposés en travées radiales dans des lobules hépatiques. Chaque hépatocyte est baigné par du sang sur deux de ses faces. Leur noyau est central, ils sont parfois binucléés. Ils sont très riches en organites intracellulaires tels l'appareil de Golgi, les réticulums endoplasmiques lisse et granulaire, les mitochondries et contiennent d'abondants grains de glycogène. Les hépatocytes sont doués d'une grande capacité de régénération. (Gilgenkrantz, 2015). Ces cellules assurent de multiples fonctions métaboliques grâce à son équipement enzymatique: détoxification de médicaments, épuration de l'urée, synthèse du cholestérol et mise en réserve du glucose sous forme de glycogène (Chauvergne and Hoerni, 2006 ; Wainsten, 2009).

□ Cellules de Kupffer

Les cellules Kupffer sont des cellules volumineuses et étoilées ; Elles représentent de 5 à 10% des cellules du foie et sont considérer comme des cellules microphagiques. Ces macrophages hépatiques contribuent à former la paroi des capillaires sinusoides et recouvrent fréquemment par leurs prolongements les cellules endothéliales (Grignon, 1996).

□ Cellules de Ito

Ces cellules appelées aussi « stellaires » sont localisées dans l'espace de Disse ; elles sont impliquées dans de nombreux processus métaboliques tels que celui de la vitamine A, la sécrétion de médiateurs et la synthèse de nombreuses molécules de la matrice extra-cellulaire. Elles se caractérisent par leur localisation et par la présence de vacuoles lipidiques cytoplasmiques . Les cellules de Ito jouent un rôle central dans la fibrogenèse hépatique (Hammer *et al.*, 2014).

□ Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales, véritables cellules de la paroi des sinusoides sont perforées de gros pores à travers lesquels tous les composants du plasma peuvent diffuser librement. Leur rapport nucléocytoplasmique est très élevé et leur cytoplasme renferme des vésicules de micropinocytose. Le sang des sinusoides est du sang mélangé issu de l'artère hépatique et de

la veine porte car les ramifications des deux vaisseaux afférents se réunissent juste avant l'entrée du sang dans les lobules hépatiques (**Schwegler Lucius, 2013**).

□ Cellules de canaux biliaires

La bile est produite par les hépatocytes et est sécrétée dans les canalicules biliaires dont les parois avec microvillosités sont constituées par la membrane plasmique hépatocytaire. La bile se draine vers les espaces portes. Là, elle se draine dans le canal biliaire dont les cellules sont cubiques puis prismatiques (**McKinley et al., 2014**). La jonction entre le canalicule biliaire et le canal biliaire est appelée passage de Hering. C'est dans cette région que se trouveraient les cellules ovales qui jouent un rôle dans la régénération du parenchyme hépatique sur foie malade (**Pebret, 2003**).

1.3. Fonctions hépatiques

□ Détoxification

Le foie joue un rôle majeure dans l'élimination des xénobiotiques médicament et toxique .la plupart de ceux-ci sont liposolubles et vont subir dans le foie des réactions de biotransformations visant à les inactiver et à les rendre plus hydrosolubles a fin de faciliter leur élimination par voie rénale ou biliaire. Les réactions de biotransformations sont essentiellement de deux types : des réactions d'oxydation et des réactions de conjugaison (**Viala and Batta, 2005**).

□ Métabolismes biochimiques

A. Métabolisme protéiques

Il assure la désamination des acides aminés ; il produit l'urée à partir de l'ammoniaque circulante ; il inter convertit aussi les acides aminés pour produits des acides aminés appelés non essentiels. Le foie synthétise beaucoup de protéines ; en particulier la plus part des protéines plasmatiques dont l'albumine les facteurs de coagulations du sang tels que le fibrinogène et prothrombine (**McKinley et al., 2014**). Le profil des protéines sécrétées par le

foie peut être contrôlé par des cytokines circulantes du sang .chez les patientes présentant un syndrome inflammatoire ; les cytokines stimulent la sécrétion par le foie de plusieurs protéines dont le fibrinogène, l'albumine, et la transferrine (**Lacour and Belon, 2016**).

B. Métabolisme glucidique

Les lipides et les acides aminés sont transformés en glucose dans le foie ont ; par gluconéogenèse .le foie produit et stocke le glycogène ainsi que des composés intermédiaires du métabolisme glucidique (**Greenhill, 2015**).

C. Métabolisme lipidique

Le foie participe à la synthèse cholestérol ; des lipoprotéines et des phospholipides. Il oxyde également les acides gras pour produire de l'énergie (**Benhamou, 2003**).

2-L'hépatotoxicité et méthotrexate

L'hépatotoxicité du methotrexate est bien documentée en cancérologie où le produit est employé à fortes doses, mais également chez les patients souffrant de psoriasis et traités à faibles doses. La posologie efficace du methotrexate varie de 7,5 à 15 mg par semaine. Elle peut être administrée *per os* ou par voie intramusculaire (**Diouf et al.,2001**) . Le méthotrexate est métabolisé en une forme poly-glutaminée qui est stockée dans ces cellules et le traitement au longue cours induit une accumulation de ces métabolites dans le parenchyme hépatique. Le méthotrexate et ses métabolites pourraient induire une inhibition chronique du métabolisme des folates au niveau hépatique conduisant à une diminution de la synthèse de nucléotides (**Laharie et al., 2008**) . Les atteintes hépatiques sont parfois aiguës mais le plus souvent chronique. Les atteintes hépatiques aiguës ont été observées en cas d'utilisation à forte dose. Néanmoins, la toxicité du methotrexate a été probablement surestimée en raison de nombreux facteurs confondants (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique).

Le mécanisme de la toxicité du methotrexate est mal connu. Les cellules hépatiques étoilées pourraient jouer un rôle et il existe probablement des facteurs génétiques. Toxicité hépatique se traduit initialement par une augmentation des transaminases, le plus souvent réversible. Il a été cependant décrit des cas d'atteinte hépatique, stéatose macrovacuolaire, de fibrose ou de cirrhose hépatique lors de traitement au long cours, lors d'utilisation de fortes doses ou lors de traitements prolongés (**Lagarce et al., 2015**).

2.1. La cytolyse

La cytolyse hépatique est l'anomalie la plus fréquemment observée chez les patients traités par méthotrexate, que ce soit pour des traitements courts à des doses élevées et cytotoxiques ou pour des traitements d'entretien à de plus faibles doses. Toxicité aiguë et chronique du foie est signalée le plus souvent due à de fortes doses ou l'exposition à long terme au méthotrexate. Toxicité chronique peut être mortelle et doit être surveillée attentivement. Le risque de toxicité est augmentée par la consommation d'alcool, le diabète, l'obésité et la vieillesse. dommages au foie peuvent survenir en raison de réactions cellulaires ont diminué par le foie et la prolifération supprimé (**Rochais et al., 2011**). La toxicité hépatique aiguë est fréquente à type de cytolyse transitoire (**Mesrati et al., 2011**). La cytolyse hépatique est un mauvais marqueur de fibrose hépatique. La prescription de méthotrexate peut être associée ; au début du traitement ; a une cytolyse hépatique. (**Laharie et al., 2008**).

2.2. La stéatose

Accumulation de graisses à l'intérieure de cellules qui ; à l'état normal ; n'en contiennent que de très faibles traces .les grasses sont en général des triglycérides. Le foie qui joue un rôle majeure dans leur métabolisme; est le siège le plus habituel de cette surcharge. En fonction de la taille des gouttelettes ; la stéatose peut être macro vacuolaire ou micro vésiculaire (**Wainsten, 2009**). La stéatose macrovésiculaire.se caractérise par une volumineuse vacuole lipidique intracytoplasmique avec refoulement du noyau en périphérie. C'est la forme la plus fréquente lors de la toxicité par le methotrexate (**Ramachandran and Kakar, 2009**). Elle est définie histologiquement par la présence d'une grosse vacuole lipidique unique refoulant le noyau de l'hépatocyte à la périphérie de la cellule. Au stade initial, il n'y a pas d'inflammation associée (**Figure 10**). Dans la grande majorité des cas, il

n'y a pas de manifestations cliniques (**Fromenty, 2013**). Lorsque la surcharge en graisse est très importante, une hépatomégalie peut s'y associer cliniquement. Les anomalies des enzymes hépatiques sont plus fréquentes mais restent très modérées. Cette situation clinique de stéatose pure ne comporte pas d'insuffisance hépatocellulaire et est bénigne à court terme. Cependant, à long terme, elle peut évoluer vers une stéatohépatite (**Schumacher and Guo, 2015**).

Il existe de nombreux facteurs favorisant la toxicité par le methotrexate .Ces facteurs sont la consommation d'alcool supérieure à 15g par jour, l'obésité, le diabète, l'insuffisance rénale, l'existence d'une hépatopathie chronique préexistante, par exemple d'origine virale, une hépatite chronique avec un début de cirrhose, la prise ce médicament à doses quotidiennes, une dose cumulative supérieure à 1,5 g et certaines pathologies (**Larrey,2003**) Le méthotrexate est un médicament puissant, ce qui interfère avec le métabolisme normal des cellules. Il est utilisé pour traiter certains types de cancer, le psoriasis et l'arthrite rhumatoïde. La toxicité hépatique, y compris le développement de la stéatose hépatique, est un effet secondaire possible du méthotrexate. Les mécanismes d'aggravation de la stéatose semblent être variés : inhibition de la β -oxydation, réduction de la sortie des VLDL, et stimulation de la lipogénèse. La progression accélérée de la stéatose en NASH pourrait faire intervenir une aggravation du stress oxydant (**Fromenty, 2013**). La **Figure 10** représente une stéatose macro vésiculaire d'une biopsie de foie d'un patient traité par le méthotrexate.

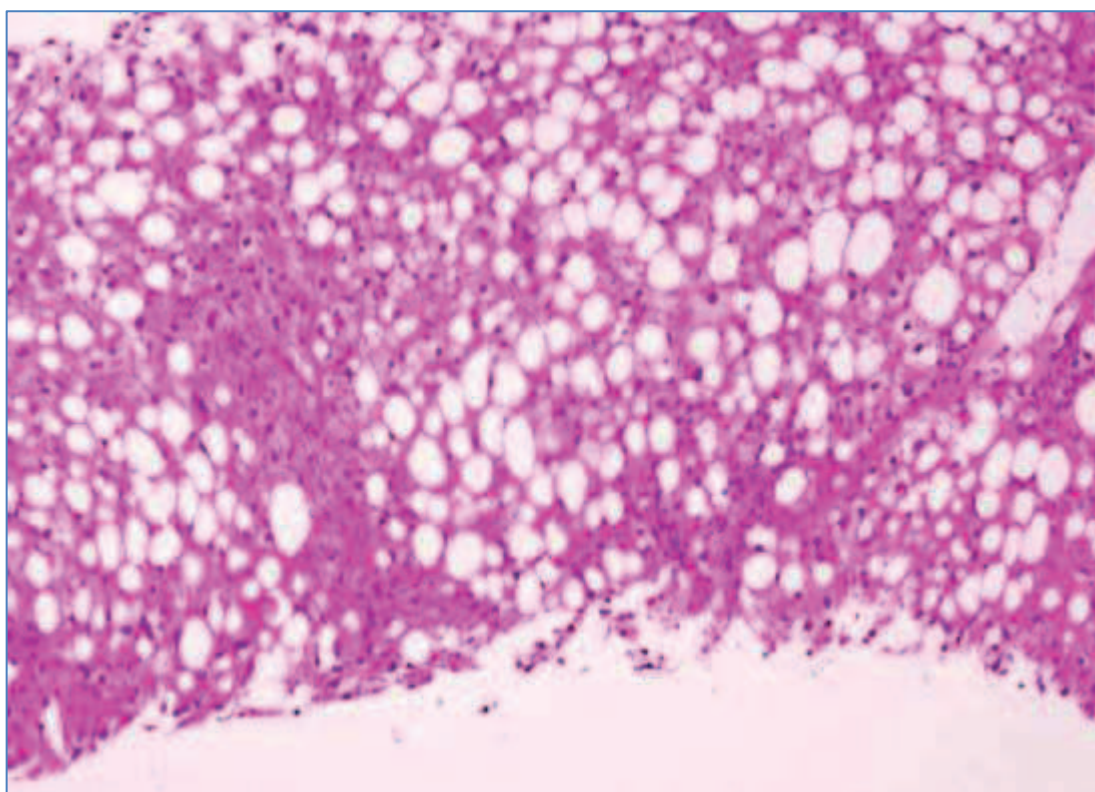


Figure 10 : La steatose macrovésiculaire suite à toxicité par le methothrexate (**Pathpedia, 2017**)

2.3. La fibrose

La fibrose hépatique est définie par l'accumulation excessive de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique (**Rosenbaum, 1994**). Outre l'augmentation quantitative du collagène et des autres protéines matricielles, elle se caractérise par des changements qualitatifs concernant la nature des composants matriciels déposés et leur distribution dans le foie (**Mavier, 2004**). L'altération des cellules et composants matriciels de l'espace de Disse est un événement clé et précoce dans la pathogénie de la fibrose hépatique. L'activation des cellules étoilées, caractérisée par une prolifération et une augmentation de la fibrogenèse, est accompagnée du remplacement d'une matrice extracellulaire normale de faible densité par une matrice abondante (**Figure 11**). Ces altérations seraient responsables, tout au moins en partie, de la perte de fenestration des cellules endothéliales (capillarisation de l'espace de Disse) et des microvillosités des cellules hépatiques (**Hammer et al., 2014**).

Sur le plan hépatique, s'il est admis depuis longtemps qu'il existe un lien entre l'apparition de cirrhose et la prise de méthotrexate, ce n'est que bien plus tard que l'on a pu démontrer que l'adénosine, sécrétée par les hépatocytes stimulés par le médicament, favorisait la production de collagène et par extension peut-être le processus cirrhotique (**Cronstein and Sitkovsky, 2017**). L'adénosine régule les processus inflammatoires en contrôlant notamment les fonctions des nombreuses cellules telles que les macrophages et les lymphocytes. Elle a également la capacité de stimuler la formation d'un tissu de granulation, puis d'un tissu cicatriciel qui peut être considéré comme la phase de résolution du processus inflammatoire (**Cronstein et al., 2001**). Ainsi, certains chercheurs ont réussi à mettre en évidence la capacité de l'adénosine à stimuler la prolifération fibroblastique d'une part et l'angiogénèse d'autre part, via la sécrétion de facteur de croissance et la prolifération des cellules endothéliales. L'effet profibrotique de l'adénosine semble être médié par son interaction avec son récepteur A2A (**Robson and Schuppan, 2010; Schumacher and Guo, 2015**). Une évaluation régulière de la fibrose hépatique par ponction–biopsie hépatique est recommandée durant le traitement du psoriasis. Les méthodes non invasives comme le FibroScan pourraient être utiles à l'évaluation de la fibrose hépatique associée au méthotrexate et méritent d'être évaluées (**Laharie, 2007**). La **Figure 12** montre une fibrose hépatique détectée chez un patient traité par de plus petites doses de Méthotrexate pendant une semaine.

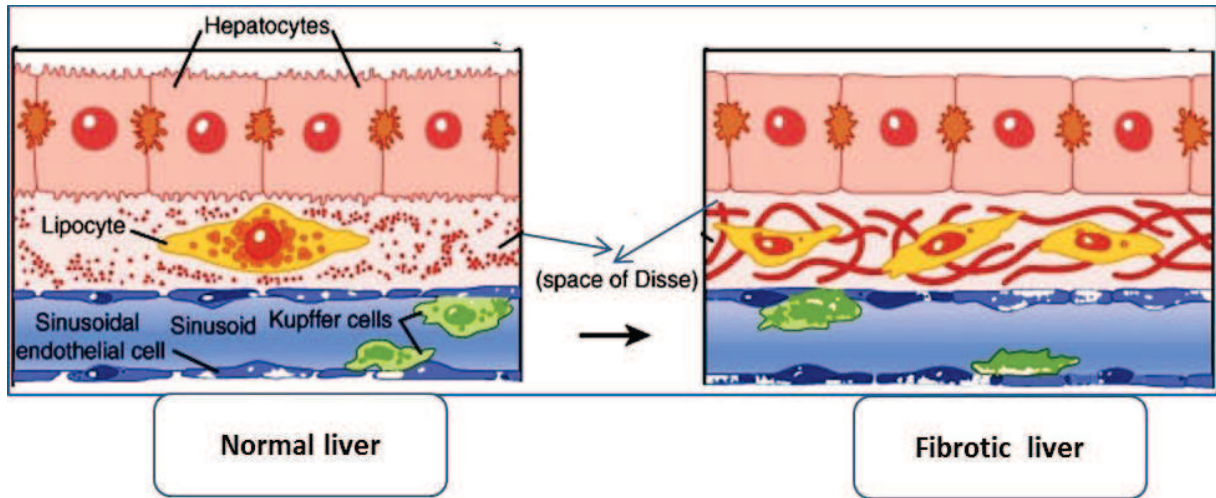


Figure11: Modifications de l'espace périsinusoïdal hépatique au cours du développement des lésions fibrosantes hépatiques (**Hammer *et al.*, 2014**).

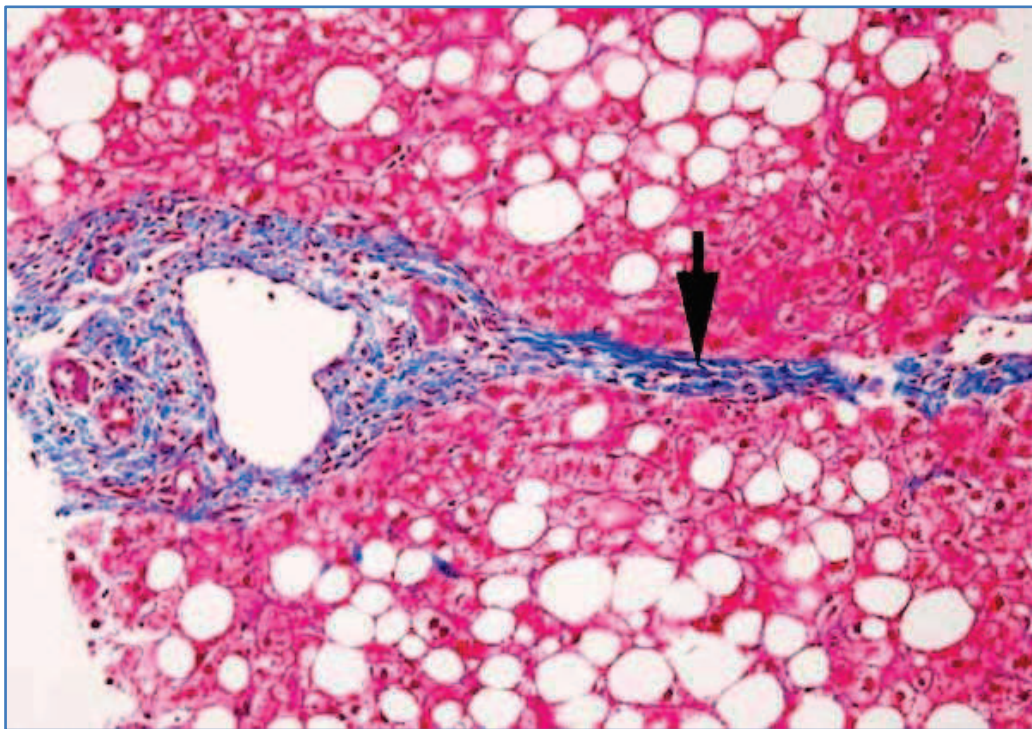


Figure12: La fibrose hépatique chez un patient traité par le méthotrexate à de plus petites doses pendant une semaine ; Flèche : foyer fibrotique (**Pathpedia, 2017**).

2.4. La Cirrhose

La cirrhose est une maladie chronique du foie caractérisée par une réorganisation tissulaire et une altération cellulaire suite à la prise de la méthotrexate selon la **Figure 13**, **Pathpedia, 2017**). Elle se traduit par une sclérose du tissu hépatique, par le développement dans le foie d'un réseau de cicatrices fibreuses et par une régénération pathologique des cellules, qui forment des nodules, îlots de cellules viables séparées par du tissu cicatriciel. La mauvaise vascularisation de ces nodules aboutit à l'altération progressive des fonctions hépatiques. La sclérose gêne la circulation sanguine et entraîne une hypertension portale. Lors d'une cirrhose, le foie prend un aspect dur (**Wainsten, 2009**). L'incidence de la cirrhose suite à la prise de méthotrexate est estimée à 1 cas/1 000 après 5 ans de traitement et à 8/1 000 après 10 ans. Certains paramètres se sont révélés comme des facteurs de risque d'évolution vers une cirrhose : âge avancé (> 60 ans), longue durée du traitement et insuffisance rénale. D'autres facteurs de risque ont été identifiés : intoxication éthylique, obésité, diabète et antécédent d'hépatite B ou C (**Diouf et al., 2001**).

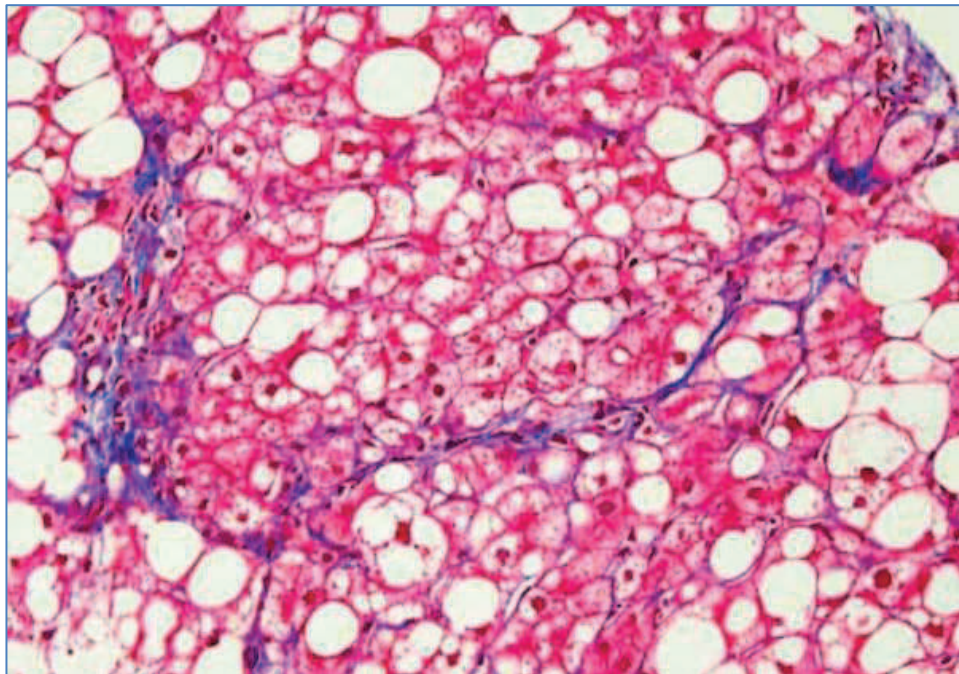


Figure 13: Le développement des zones de fibrose péri-cellulaire et la progression vers une éventuelle cirrhose (**Pathpedia, 2017**)

CONCLUSION

Conclusion

Cette étude bibliographique a mise en évidence que la méthotrexate est utilisé à forte dose en tant que chimiothérapie anticancéreuse et à faible dose a été utilisé dans de nombreuses autres indications.

La méthotrexate et ses métabolites pourraient induire une hépatotoxicité ; les atteintes hépatiques sont parfois aiguës mais la plus souvent chronique ; ont montre que la méthotrexate pouvait être hépatotoxicité (cytolyse ; stéatose ; fibrose et cirrhose).

En fin ; ce médicament malgré que efficace pour certaines maladies mais elle possède des effets secondaires et peut-être mortelle.

Références

Amin A, Gali-Muhtasib H, Ocker M, Schneider-Stock R. Overview of major classes of plant-derived anticancer drugs. *Int J Biomed Sci.* 2009,5(1):1-11.

Antosiewicz A, Jarmuła A, Przybylska D, Mosieniak G, Szczepanowska J, Kowalkowska A, Rode W, Cieśla J. Human dihydrofolate reductase and thymidylate synthase form a complex in vitro and co-localize in normal and cancer cells. *J Biomol Struct Dyn.* 2016, 5:1-17.

Barthelmé E. Histoire de la notion du cancer. Communication présentée à la séance du 13 juin 1981 de la Société française d'histoire de la médecine, p167-172.

Bedossa P. Foie et médicaments. *Thérapie.* 1996: 34-40 .

Benhamou JP, Hépatologie clinique, Flammarion (Paris), 2003, p312.

Blanc JF, Bioulac-Sage P, Rosenbaum J. Cellules étoilées du foie et fibrogenèse hépatique, Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1997,21(1): 869-872 .

Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD . Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev. Rheum.* 2016,12: 731–742.

Chan, ES, Cronstein, BN. Mechanisms of action of methotrexate. *Bull. Hosp. Dis,* 2003, 71(1), S5-8.

Chauvergne J , Hoerni G. Histologie humaine. 2006 Elsevier.p : 243.

Chauvergne J, Hoerni B. Chimiothérapie anticancéreuse, Flammarion (Paris), 2001,p143,145

Chevallier M. Fibrose hépatique. thérap. 1998, 2(1) : 13-5.

Cohen IJ. Neurotoxicity after high-dose methotrexate is adequately explained by insufficient folinic acid rescue. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 2017,79(6):1057-1065.

Conroy T , Paillot B , Adenis A. Nouveaux agents de chimiothérapie en cancérologie digestive. *Gastroent. Clin.Biol.* 1999,23: 1145.

Cronstein BN , Sitkovsky M . Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nature. Rev. Rheum.* 2017, 13 :41–51.

Cronstein, BN, Montesinos, MC, Chan E. Adenosine mediates the antiinflammatory effects of methotrexate as well as its toxicities. *Drug Dev. Res.* 2011, 52: 394–396.

Delattre J. Radicaux libres et stress oxydant : Aspects biologiques et pathologiques , Tec & Doc Lavoisier. 2007.p 150,165.

Diouf ML, Diallo S, bengue M, Moreira-Diop T. Méthotrexate, foie et polyarthrite rhumatoïde en milieu tropical. Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé. 2001;11(3):195-200.

Durisova M Mathematical modeling formation of 7-hydroxymethotrexate from methotrexate in patients undergoing treatment for psoriasis with methotrexate. *J. Drug. Metab. Toxicol.* 2016, 7: 205-210..

El Khoury M , Delmas V , Uhl JF . Modélisation vectorielle de l'anatomie et segmentation du foie à partir des coupes du Visible Human Project®. *Morphologie*, 2015, 99(326), 105–106.

Emile JF, Leteurtre E, Guyétant S. Pathologie général, Elsevier Masson (Paris),2012, p172-176.

Espinosa E and Raposo CR. Classification of anticancer drugs based on therapeutic Targets. . *Macromol. Antican.Therap.* 2010, 13-35.

Ewer MS, Ewer SM . Cardiotoxicity of anticancer treatments, *Nat. Revi. Cardio.*2015, 12, 547–558.

Fahrig L, Brasch H, Iven H. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in rats and evidence for the metabolism of MTX to 7-OH-MTX. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989, 23(3):156-60.

Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses. *Act.Pharm.*2013, 54, (546): 57-61.

Favier A. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique*, 2003 :108-114 .

Fawcett DF , Jensch RP . Histologie , Maloine (Paris) 2002, ,p 331-334.

Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity. *J. Hep.* 2013,58(4) :824-826.

FCC. 2017. Comment se forme une tumeur ? (site de la FCC (Fondation Contre le Cancer) : <http://www.cancer.be/le-cancer/comment-se-forme-une-tumeur>, mise à jour 20 Avril 2017)

Gilgenkrantz H. Une seule cellule souche dans le foie : l'hépatocyte ! .*Med Sci*, 2015, 31 : 357–359.

Greenhill C. Mechanisms of hepatic glucose production revealed. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, 11-24.

Hammer GD, Stephen J, McPhee H. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical . McGraw-Hill Education, New york, p256-258.

Hess JA, Khasawneh MK. Cancer metabolism and oxidative stress: Insights into carcinogenesis and chemotherapy via the non-dihydrofolate reductase effects of methotrexate. *BBA Clinical.*2015, 3 : 152–161.

INRS, 2017. Base de données Biotox, sur le site web de l'INRS : www.inrs.fr/biotox , mise à jour le 23 Mars 2017)

Joseph E. Baggott , Sarah L. Morgan. Methotrexate Catabolism to 7-Hydroxymethotrexate in Rheumatoid Arthritis Alters Drug Efficacy and Retention and Is Reduced by Folic Acid Supplementation. *Arthritis and Rheumatism* . 2009, 60(8) :2257–2261 .

Kierszenbaum AL. Histologie et biologie cellulaire, De Boeck Supérieur, Pp 312,313 .

Kim Y, Williams KC, Gavin CT, Jardine E, Chambers AF, Leong HS. Quantification of cancer cell extravasation in vivo. *Nat Protoc.* 2016,11(5):937-48.

Lacave R, Larsen CJ, Robert J. Cancérologie fondamentale. John Libbey Eurotext(Paris), 2005,p 234-240.

Lacour B , Belon JP. Physiologie humaine. Elsevier Masson, 2016, p150, 176.

Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. *J. Gyné. Obst* , 2015, 44 (3): 203-211.

Laharie D, Terrebonne E , Vergniol G, Chanteloup H, Chabrun N, Couzigou S. Le foie et méthotrexate .*Gastroent. Clin . Biol.*2008: 135 -139.

Larrey D. Dix questions sur les stéatoses et stéatohépatites Médicamenteuses. La lettre de l'hépatogastroentérologue.2003,10(2): 52-54.

Lamchahab M and Benchekroun S' Methotrexate toxicity during acute leukemia lymphoblastic. *Pan Afr Med J.* 2014; 17(16-24).

Latosińska JN , Latosińska M (2013). Anticancer Drug Discovery — From Serendipity to Rational Design, Drug Discovery, Prof. Hany El-Shemy (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/52507 (<https://www.intechopen.com/books/drug-discovery/anticancer-drug-discovery-from-serendipity-to-rational-design>). Mise à jour 23Mai 2017).

Lewallen RS . Folic Acid to Reduce Nausea in MTX Therapy, Chronic Radiodermatitis Following Cardiac Catheterization and More. <http://www.the-dermatologist.com> (Mise à jour 7 Avril 2017)

Mavier M. La fibrose hépatique: Physiopathologie-perspectives thérapeutiques. Act. Méd. Int. Gastroentérologie, 2004, (12(5): 179-181.

MCG. 2017. Cytotoxic Chemotherapy Mechanisms of Action. My Cancer Genome web site (<https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/pathways>, mise à jour 22 Avril 2017)

McKinley MP, O'loughl D, Bidle S. Anatomie et physiologie. Chenelière (Paris), 2014, p134-148.

Mesrati H, Bahloul E, Masmoudig N, S, Boudaya H, Turki M, Bahloul Z. Toxicité au méthotrexate : une attention particulière à la rédaction de l'ordonnance .*Rev. Méd. Inter.* 2011,36(1) A88-A89.

Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A. Methotrexate in psoriasis: risk factors and monitoring of liver toxicity. *J. Eur.Acad. Dermatol. Venereol.* 2011, 2:12-8.

Oriol Y, Lluís P. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Exp. Rev.Clin. Imm* ,2015,11(5):23-28.

Paul D. Kinga and Michael C. Perry. Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist* .2001, 6(2): 162-176.

PathPedia. (<http://www.pathpedia.com/Education/eAtlas> mise à jour 02juin 2017) .

Pezzella F, M Tavassoli M Gatte KC. Blood vessels and cancer much more than just angiogenesis. *Cell. Death. Discovery.* 2015,15-24.

Pharmacomedicale. Anticancéreux: Les points essentiels (<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels-> mise à jour le 7Avril 2017).

Pilette C, Fort J, Calès P. Traitement pharmacologique de la fibrose hépatique. *Hépatogastro. Oncol. Dig.* 1998,5(3):223-30.

Quintin, E., Scoazec, JY., Marotte, H. Rare incidence of methotrexate-specific lesions in liver biopsy of patients with arthritis and elevated liver enzymes. *Arthritis. Res. Ther.* 2010, 12: R143.

Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J.Clin .Path.* 2009;62:481-492.

Ramé A , Théron S . Anatomie et physiologie, Elsevier Masson(Paris), 2007, p 213.

Rene K , Vojtech A, Jan H, Tomas E, Svatopluk S, Jaroslav V. Anthracyclines and ellipticines as DNA-damaging anticancer drugs: *Recent advances. Pharmacol. Therapeutics.* 2012,133(1) : 26–39.

Reutenauera S, Chauveaub D, Récher C .Surdosage au méthotrexate : complications, prise en charge et prévention . *Réanimation* ,2009, 18, 654-658.

Riksen NP, Barrera P, van den Broek PH, van Riel PLC , Smits P, G A Rongen. Methotrexate modulates the kinetics of adenosine in humans in vivo. *Annals. Rheumatic Diseases.* 2006, 65:465-470.

Robert J, Jan Hendrik H, Bertrand D, Gerritz J, Christine H, Gert Jan K, Frits G. Effect of polymorphisms in folate-related genes on in vitro methotrexate sensitivity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005, -12-31.

Robson SC and Schuppan D. Adenosine: Tipping the balance towards hepatic steatosis and fibrosis. *J. Hepatol.* 2010,52(6): 941–943.

Rochais E, Perreault M, Bussi eres JF. Utilisation de la glucarpidase dans les intoxications au méthotrexate. *Bull. Inf. Toxicol.*, 2011:04-15.

Rosenbaum J, Mallat A, Mavier G. La fibrose hépatique, une « itopathie »?. *Méd. Sci.* 1994, 10 : 12-25.

Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. Free radicals and antioxidants: physiology, human pathology and therapeutic aspects (II). *Th erapie.* 1999; 53(4):315-339.

Sanchez del-Campo L, Montenegro MF, Saez-Ayala M, Fernández-Pérez MP, Cabezas-Herrera J and Rodriguez-Lopez J N. Cellular and Molecular Mechanisms of Methotrexate Resistance in Melanoma, Dr. Ht Duc (Ed.). 2013, <https://www.intechopen.com/books/melanoma-from-early-detection-to-treatment/cellular-and-molecular-mechanisms-of-methotrexate-resistance-in-melanoma> Mise   jour 12 Avril 2017)

Schröder O, Stein J. Low Dose Methotrexate in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and Future Directions. *Amer. J. Gastroenter.* 2003, 98, 530-537.

Schumacher J, Guo G. Mechanistic Review of drug-Induced Steatohepatitis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2015, 289(1): 40–47.

Schwegler J, Lucius R. Le corps humain : anatomie et physiologie. Maloine (Paris), 2013, p : 340.

Soria PC, Soria JC, Vignot S, Massard C, Mir O, Vignot S, Massard C. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. John Libbey Eurotext(Paris), p124 ,139,147.

Sun B, Karin M. The therapeutic value of targeting inflammation in gastrointestinal cancers. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2014. 35(7):349–357.

Ta kın-Tok T, Gowder G. Anticancer Drug - Friend or Foe, Pharmacology and Therapeutics, Dr. Sivakumar Gowder (Ed.), 2014, InTech, DOI: 10.5772/58552. <https://www.intechopen.com/books/pharmacology-and-therapeutics/anticancer-drug-friend-or-foe> Mise à jour 30 Mai 2017)

Thurston DE. Chemistry and pharmacology of anticancer drugs. CRC Press (Paris), 2012 .p12-40.

Tursz T. La Nouvelle Médecine du cancer ‘Histoire et espoir’. Odile Jacob, (Paris), 2013, p 202-224.

Viala A, Batta A ; Toxicologie, La voisiez(Paris), 2005, p 167.

Wainsten J, Titree C. Larousse, Flammarion(Paris), 2009, p446.

Widemann BC, Sung E, Anderson L, Salzer WL, Balis FM, Monitjo KS, McCully C, Hawkins M, Adamson PC. Pharmacokinetics and metabolism of the methotrexate metabolite 2, 4-diamino-N(10)-methylpteroic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000, 294(3):894-901.

Wyeth TM. Methotrexate Product Monograph. Pfizer Canada Inc (Editor), 2016,p1-53.

Chahla BENABILA

Nour el houda BOUDRAA

Nora MEFTAH

Date de soutenance : 01/07/2017

Thème : Hépatotoxicité du méthotrexate

Nature du diplôme : Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Mention : Toxicologie et Santé

Résumé :

Le cancer est une prolifération anarchique de cellules et le traitement par la chimiothérapie empêche la multiplication de cellules transformées. La toxicité des anticancéreux est particulière parce que leur efficacité est liée à leur toxicité sur les cellules saines en cours de multiplication. La méthotrexate est un anti-métabolique inhibant le métabolisme de l'acide folique utilisé depuis plus de 50 ans dans diverses indications dont certains cas de cancers. La méthotrexate et ses métabolites pourraient induire une inhibition chronique du métabolisme des folates au niveau hépatique conduisant à une diminution de la synthèse nucléotidique. Les atteintes hépatiques liées au méthotrexate peuvent prendre différents aspects : notamment la stéatose macrovacuolaire, de la fibrose et de la cirrhose hépatique. Elles varient selon l'indication thérapeutique. Le risque de toxicité est augmenté par la consommation d'alcool, le diabète, l'obésité et l'âge du patient.

Mots Clés : cancer, médicaments anti-cancer, méthotrexate, foie, toxicité

Lieu de travail : Université des frères Mentouri –Constantine 1

Jury d'évaluation :

Président du jury : Ahmed MENAD (prof – UFM Constantine).

Rapporteur : Nacera BAALI (MCB-UFM Constantine).

Examineurs : Nedjoia DEHILI (MAA-UFM Constantine).

Mohammed El Habib BELMAHI (prof-CHU Constantine).

Année universitaire : 2016-2017

