



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث 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 والحياة

Département : Biologie Animale

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 :

L'hépatotoxicité induite par les anticancéreux

Présenté et soutenu par : Mr BOUKHADRA Adam

Mr BOUSBA Oussama

Le : 15/06/2015

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mme ZAAMA Djemila (Professeur à l'université constantine1).

Rapporteur : Mme DEHELI Nedjouda (MAA à l'université Constantine1).

Examineur : Mr ZOUAGHI Youssef (MCA à l'université Constantine1).

Examinatrice : Mme BAALI Nacera (MAA à l'université Constantine1).

*Année universitaire
2014 - 2015*

Remerciements

tout d'abord nous remercions Dieu qui nous a donné la force et la patience afin de réaliser ce modeste travail et tout puissant qui nous éclaire le bon chemin.

Son exigence m'a grandement stimulée. L'enseignement de qualité dispensé par le Master « toxicologie et santé » a également su nourrir mes réflexions et a représenté une profonde satisfaction intellectuelle, merci donc aux enseignants-chercheurs.

Mes remerciements s'adressent également à mon rapporteur Mme DEHILI Nadjoua , maitre assistance A UFM constantine , pour le temps qu'elle a consacré à m'apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche.

Ont été remarquables. Pour tous membres de jury à commencer par Mme ZAAMA .Djamila., qui nous a fait l'honneur De présider notre jury.

A Mr ZOUAGHI Youssef , d'avoir accepté d'examiner ce travail.

A Mme BAALI Nacera , d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Enfin nous exprimons toute notre gratitude à toutes les personnes que nous n'avons pas citées ici et qui ont permis que ce travail se réalise.

UN GRAND MERCI A TOUS

Les études avant tout notre unique et seul a tout



*ils représentent la lumière de notre existence
l'étoile brillante de notre réjouissance*

DEDICACE

Je Dédie ce modeste memoire :



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

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

*À mes frères Ramzi et Adlene et mes soeurs Kenza et
Yousra.*

*Je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie .
À tout ma famille , et à tous mes amis et surtout ma très chère
ami Hamza.*

À mes collègues de la promotion

À mes collègues de travail.

À toutes les personne qui connaissent :

BOUSBA OUSSAMA

DEDICACES



ce mémoire est dédié :

Que ce travail témoigne de mes respects :

*A mes parents : **KHADIDJA** et **MAHFOUD***

Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux. Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

*A ma sœur **YASMINA** et à mes frère **FARES** et **REDOUANE**.*

*A la famille **BOUKHADRA** Ils vont trouver ici l'expression de mes sentiments de respect et de reconnaissance pour le soutien qu'ils n'ont cessé de me porter.*

A tous mes professeurs : Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect et ma loyale considération.

*A mes amis: **CHOUAIB** et **BRAHIM** et **MANEL** et **KARIMA** Ils vont trouver ici le témoignage d'une fidélité et d'une amitié infinie.*

*Et a ma très chère **MAROUA** la plus belle chose dans ma vie.*

BOUKHADRA ADAM

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-FU	5-Fluoro-Uracile
6-MP	6-mercaptopurine
ADH	L'hormone antidiurétique hypophysaire.
ADN	L'acide désoxyribonucléique
ALP	La phosphatase alcaline
ALT	Alanine Amino Transférase
ARN	L'acide ribonucléique
ASAT	L'aspartate aminotransférase
ATP	Adénosine triphosphate
C225	Cetuximab
CDDP	Cis-diaminedichloroplatine (Le <i>cisplatine</i>)
CT	Chimiothérapie
DHFR	Dihydrofolate réductase
DPD	Dihydropyridine deshydrogénase
DXR	Doxorubicine
EGFR	Récepteur au facteur de croissance épidermique .
EPO	Erythropoïétine
FdUMP	Fluorodéoxyuridine monophosphate
FdUTP	Fluoro déoxyuridine triphosphate
FH2	Acide dihydro folique
FH4	Acide tétrahydro folique

FU-FOL Fluorouracile-acide folinique

FUTP Fluorouridine-triphosphate

GARFT Glycinamide ribonucléotide formyltransférase

GGT Gamma glutamyl transférase.

HIF1A Hypoxia-inducible facteur 1-alpha

IARC International agency for research on cancer

IMC Indice du masse corporelle

LDH Lactate déshydrogénase

MMP Métalloprotéinases matricielles

MTX Méthotrexate

PAI-1 L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1

ROS Reactive oxygen species

TS Thymidylate synthase

VEGF Facteur de croissance vasculaire endothélial

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Les différents types de tumeurs	03
Tableau 02 : Les médicaments cytotoxiques dits « antimétabolites »	07
Tableau 03 : Les médicaments cytotoxiques dits « alkylants »	12
Tableau 04 : Les Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase	16
Tableau 05 : Les médicaments intercalants.....	16
Tableau 06 : Les poisons du fuseau mitotique	18
Tableau 07 : Valeurs médianes des tests de la fonction hépatique dans les groupes d'étude...	50

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Les phases du cycle cellaire.....	05
Figure 02 : Les sites d'action des sous-groupes de médicaments anticancéreux	06
Figure 03 : Exemples de médicaments antipyrimidique et antipurique	08
Figure 04 : Structure chimique des médicaments anti-folique.....	09
Figure 05 : Le mode d'action des antimétabolites	10
Figure 06 : Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique	11
Figure 07 : Structure chimique des agents alkylants	14
Figure 08 : Mécanisme d'action de cisplatine	14
Figure 09 : Les principaux sites des effets indésirables des anticancéreux	21
Figure 10 : Aspect tridimensionnel du lobule hépatique	35
Figure 11 : Ultrastructure du parenchyme hépatique	38
Figure 12 : Les principes fonctions hépatique	39
Figure 13 : Mécanismes de lésions hépatiques.....	43
Figure 14 : Stéatohépatite	44
Figure 15 : Les mécanismes possibles de blessures sinusoidale	45
Figure 16 : Blessures graves sinusoidale par la congestion et la dilatation sinusoidale	47

Sommaire

Introduction générale	01
------------------------------------	----

Chapitre I : Les Anticancéreux

I. Historique	02
II. Généralité	02
1. Le cancer	02
2. La cellule cancéreuse	02
3. Les traitements anticancereux	03
III. La chimiothérapie	04
1. L'action d'une chimiothérapie	04
2. Les anticancéreux cytotoxiques.....	04
IV. Classification et mode d'action des anticancéreux	07
1. Action centrée sur l'ADN	07
1.1.Action en amont de l'ADN	07
1.1.1.Les antimétabolites	07
1.2.Action direct sur l'ADN	12
1.2.1. Les agents alkylants	12
1.2.2. Les inhibiteurs de topo-isomérase	15
1.2.3. Les agents intercalants	17
1.3.Action en aval sur l'ADN	17
1.3.1. Poisons du fuseau mitotique	17
2. Action non centrée sur l'ADN	19
2.1. Les immunosuppresseures	19
2.1.1. Inhibiteur de tyrosine kinase	19
2.1.2. Les anticorps monoclonaux	19
2.1.3. Les cytokines	19
2.1.4. Les corticoïdes	20
2.2. Hormonothérapie	20

Chapitre II : Les effets indésirables des anticancéreux

Introduction	21
I. Effets indésirables communs	22
1. Toxicité hématologique	22
1.1. Anémie	22
1.1. Leuconeutropénie.....	23
1.2. Thrombopénie	23
2. Toxicité digestive	23
2.1. Nausées et Vomissements	23
2.2. Mucite	24
2.3. Diarrhée	25
2.4. Constipation	25
3. Toxicité cutané	25
3.1.L'alopecie.....	25
3.2.Les réactions allergiques	26
3.3.Trouble cutanés et syndromes main-pied	27
4.La fatigue	27
II.Effets indésirables spécifiques	28
1.Toxicité cardiaque	28
2. Toxicité neurologique	28
2.1. Les neuropathies périphériques.....	28
2.2. La neurotoxicité centrale	29
3. Toxicité rénale ou vésicale	29
3.1. La néphropathie uratique	29
3.2. Les néphropathies spécifiquement médicamenteuses	30
4. Toxicité pulmonaires	30
5. Toxicité hépatique	31
5.1. Les altérations du bilan hépatique	31
5.2. La maladie veino-occlusive hépatique	31
6. Les fibroses post-chimiothérapie	31
7. Fertilité et reprotoxicité	32

Chapitre III : L'hépatotoxicité des anticancéreux

Introduction	33
1. Le foie	34
2. Histologie du foie	34
2.1. Organisation structurale	34
2.2. Cellules composant le foie	36
2.2.1. Cellules parenchymateuses: Les hépatocytes	36
2.2.2. Les cellules non parenchymateuses	36
3. Fonctions hépatiques	38
3.1. Fonction biliaires des hépatocytes	39
3.2. Fonctions métaboliques des hépatocytes	40
3.3. Fonction de biotransformation des hépatocytes	41
4. Relation chimiothérapie et lésion hépatique	41
4.1. La maladie du Stéatose hépatique non alcoolique	41
4.1.1. Stéatose et Fluoruracile	42
4.1.2. Stéatohépatite et l'irinotécan	43
4.2. Blessures sinusoidale hépatique	44
4.2.1. Blessures sinusoidale de l'oxaliplatine	46
4.3. Hépatotoxicité du cis-platine	47
4.4. Hépatotoxicité de lapatinib	49
Conclusion	
Résumé	
Références bibliographiques	

INTRODUCTION GENERALE

La prise en charge thérapeutique carcinologique est et restera dans les années qui viennent, un enjeu important tant pour la santé publique que pour les structures de recherche privées et publiques. Pendant longtemps, les affections cardiovasculaires ont constitué la première cause de mortalité dans les pays industrialisés, mais l'efficacité des traitements et des méthodes de prévention primaire et secondaire de ces affections ont fait passer le cancer en première position. En France, l'incidence du cancer est estimée à environ 300000 nouveaux cas par an et 150000 personnes en décèdent dans la même période .

Cette incidence est en régulière augmentation du fait de la conjonction de facteurs tels que le vieillissement de la population et l'amélioration des méthodes de détection et de diagnostic. Elle porte surtout sur le cancer de la prostate chez l'homme et le cancer du sein chez la femme. De façon tout à fait intéressante, l'augmentation de l'incidence est observée en parallèle d'une réduction de la mortalité dont la responsabilité incombe probablement à la détection de stades plus précoces mais aussi à l'amélioration des traitements (*Monassier. L, 2012*).

Les traitements chimiothérapeutiques agissent de différentes façons dans le but de détruire les cellules cancéreuses, de les empêcher de se propager ou de ralentir leur croissance. Et réside dans le fait qu'il faut à la fois combattre les cellules malades et protéger les cellules saines. Mais malgré les progrès, les traitements restent agressifs et les cellules saines ne sont pas épargnées, ce qui explique de nombreux effets secondaires : toxicité hématologique, cutané, digestive , cardiaque , hépatique (*Deniker. P, 2014*).

Les données cliniques ont montré des associations entre les médicaments chimiothérapeutiques particuliers et les changements histologiques dans le foie. Un événement moléculaire clé qui pourraient sous-tendre l'hépatotoxicité induite par la chimiothérapie est la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), résultant du stress oxydatif dans les hépatocytes (*Nordlinger. B et al, 2008*). Ce qui résulte des pathologie hépatique comme stéatose, blessures sinusoidales et fibrose.

Chapitre I

Les anticancéreux

I. Historique

La première utilisation connue de la chimiothérapie remonte à l'usage d'un petit arbre (l'écorce de quinquina) par les Indiens du Pérou dans le traitement de fièvres. Le père de la chimiothérapie moderne est Paul Ehrlich, dans le laboratoire duquel, en 1908, Sahachirou Hata a découvert l'arsphénamine, un composé de l'arsenic utilisé pour traiter la syphilis et la trypanosomiase. La chimiothérapie est utilisée pour traiter des cancers depuis les années 1940. Elle s'est beaucoup développée à partir de 1970, grâce à la découverte de nouveaux médicaments (*Deniker P, 2014*).

II. Généralité

Le cancer est une maladie de la cellule. La cellule est l'unité de base de la vie. En existe dans le corps plus de 200 types différents. Toutes ont un rôle précis : cellules cutanées, musculaires, nerveuses, osseuses, etc.

Un cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une ou de plusieurs tumeurs malignes formées à partir de la transformation par mutations ou instabilité génétique, d'une cellule initialement normale (*Nurse P, 2000*).

La cellule tumorale (cancéreuse) est une cellule qui s'est modifiée. Habituellement, ces modifications sont réparées par l'organisme. Cependant, lorsque la cellule devient cancéreuse, elle perd ses capacités de réparation.

Elle se met alors à se multiplier et finit par former une masse qu'on appelle tumeur maligne.

Les cellules cancéreuses ont tendance à migrer dans d'autres parties du corps par les vaisseaux lymphatiques ou par les vaisseaux sanguins, et à y développer de nouvelles tumeurs qu'on appelle métastases. On dit dans ce cas que le cancer est métastatique.

Chaque cancer est différent. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire d'envisager un traitement adapté à chaque cancer (*Nurse P, 2000*).

Tableau 01 : Les différents types de tumeurs (*INC,2005-Ref GI-11-08*).

Des tumeurs bénignes	Des tumeurs malignes
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elles ont des contours bien délimités. ▪ Elles ont une croissance lente et restent localisées dans le tissu ou l'organe dans lequel elles sont apparues. ▪ Pas de métastases dans d'autres endroits du corps. ▪ Sont composées de cellules qui ressemblent aux cellules normales du tissu concerné. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sont cancéreuses. ▪ Elles ont des contours mal délimités. ▪ Les cellules cancéreuses qui les composent présentent diverses anomalies par rapport à des cellules normales : forme et taille différentes, contours irréguliers. ▪ Ces tumeurs ont une croissance rapide et ont tendance à envahir les tissus voisins. ▪ Entraîner des métastases.

❖ Les différents traitements possibles du cancer

Ces objectifs varient selon le type de cancer et son stade d'évolution .

Il existe deux types de traitements qui peuvent être utilisés seuls ou associés entre eux:

• Locales

✓ **La chirurgie** permet de confirmer le diagnostic et d'enlever la tumeur et les éventuelles greffes cancéreuses c'est-à-dire les endroits que les cellules cancéreuses auraient pu atteindre, grâce à une opération.

✓ **La radiothérapie** est un traitement qui consiste à utiliser des rayons pour détruire les cellules cancéreuses. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux du cancer, c'est-a-dire qu'ils agissent localement sur les cellules cancéreuses de l'organe atteint ou dans les ganglions. (*Alberts B et al, 1998*).

- **Générales**

✓ **La chimiothérapie** est un traitement qui consiste à utiliser des médicaments contre les cellules cancéreuses. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie.

✓ **L'hormonothérapie** est un traitement qui empêche l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses.

✓ **L'immunothérapie** avec les médicaments modifiant la réponse pour combattre le cancer. pour offrir une protection à long terme contre la maladie, à venir avec moins d'effets secondaires (Alberts B et al, 1998).

III. La chimiothérapie

1. L'action d'une chimiothérapie

Une chimiothérapie est un traitement qui utilise des produits chimiques. Ces médicaments sont extraits de végétaux ou sont produits en laboratoire par synthèse. Ils agissent contre les cellules cancéreuses, d'où leur nom de médicaments antitumoraux ou anticancéreux.

La chimiothérapie vise à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps, soit en les détruisant directement, soit en les empêchant de se multiplier. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles que l'on n'a pas pu repérer lors des examens (INC, 2005-Ref GI-11-08).

2. Les anticancéreux cytotoxiques

Ces médicaments ciblent la synthèse du matériel génétique (ADN, ARN) et des protéines impliquées dans la mitose. Ils ont donc des effets reliés à la phase du cycle cellulaire dans laquelle se trouve la cellule.

Le cycle cellulaire se compose de la succession des phases suivantes :

- **La phase G1** est la plus longue et la plus variable. tous les métabolismes ont lieu à l'exception de la synthèse de l'ADN. Selon les cancers 75 à 90% des cellules sont dans cette phase et sont donc peu sensibles aux médicaments (cycle-dépendants).

- **La phase S** suit la phase G1. Elle se caractérise par une activité intense de synthèse d'ADN en préparation à la réplication (Alberts B et al, 1998).

- **La phase G2** permet la constitution de l'appareil mitotique (polymérisation des microtubules entre autres). Pendant cette phase, la cellule synthétise des protéines et a donc besoin de transcrire son ADN en ARNm (*Nurse P, 2000*).
- **La phase M (la mitose)** est l'aboutissement de la succession des phases S et G2, elle est rapide et constituée par la succession de la prophase(condensation des chromosomes puis disparition de la membrane nucléaire),de la métaphase(polymérisations et dépolymérisations des microtubules qui conduisent à la localisation équatoriale des chromosomes), de l'anaphase (migration polaire des chromosomes) et de la télophase (division cellulaire) (*Maillet M, 1995*).

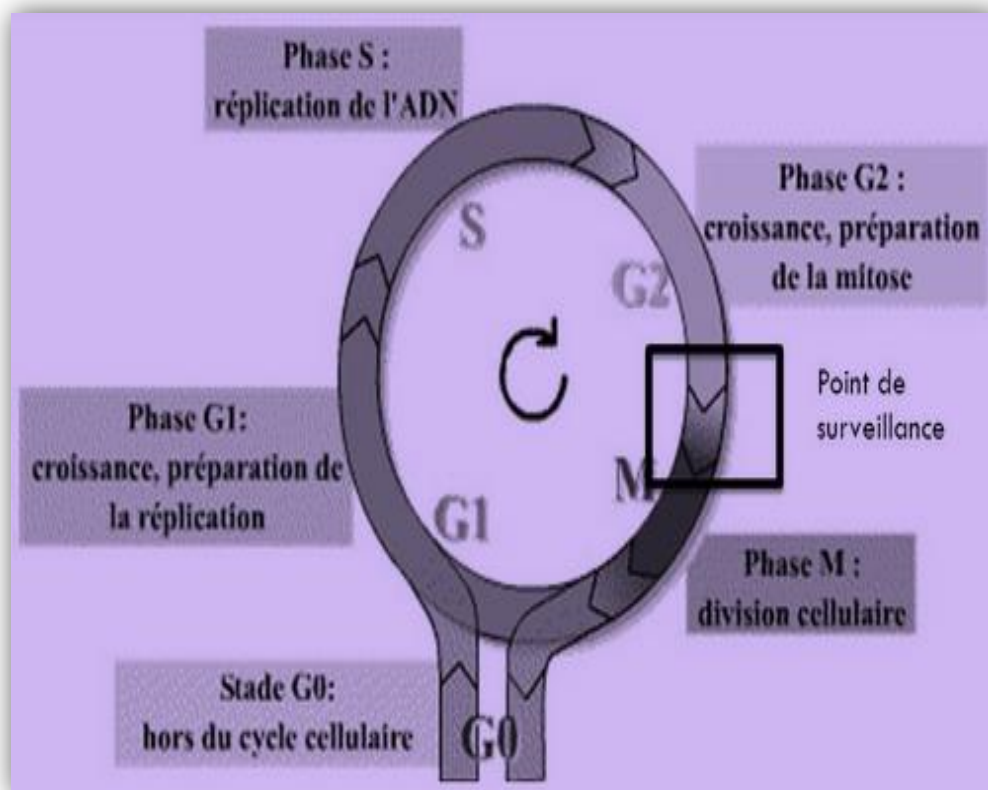


Figure 01 : Les phases du cycle cellaire .

Certains médicaments sont dits « cycle dépendants » car n'agissent que sur les cellules engagées dans le cycle cellulaire quelle qu'en soit la phase (exemple des agents alkylants) et les produits « phase dépendants » qui ne sont actifs que pendant une phase précise du cycle (exemple des poisons du fuseau mitotique qui sont actifs en phase M).

Ainsi, si on veut utiliser un produit « cycle-dépendant », il faut préalablement faire entrer les cellules dans le cycle cellulaire en les sortant de la phase G0.

Quand on souhaite employer un produit « phase-dépendant », on va préalablement bloquer les cellules dans le stade correspondant par exemple en phase M avec un alcaloïde de la Pervenue ou en phase S avec du méthotrexate . Le blocage en phase S permet d'obtenir l'efficacité optimale des antimétabolites.

On peut donc diviser les cytotoxiques en fonction de leur action cycle et phase dépendante et de leur cible moléculaire (*Maillet M, 1995*).

Dans ce dernier cas, on distingue les médicaments dont l'action est centrée sur l'ADN et l'ARN (en empêchant leur synthèse ou leur lecture) et ceux qui agissent sur des protéines.

La (Figure 02) illustre schématiquement les sites d'action des sous-groupes de médicaments qui ciblent le matériel génétique ou les protéines particulièrement impliquées lors de la mitose.

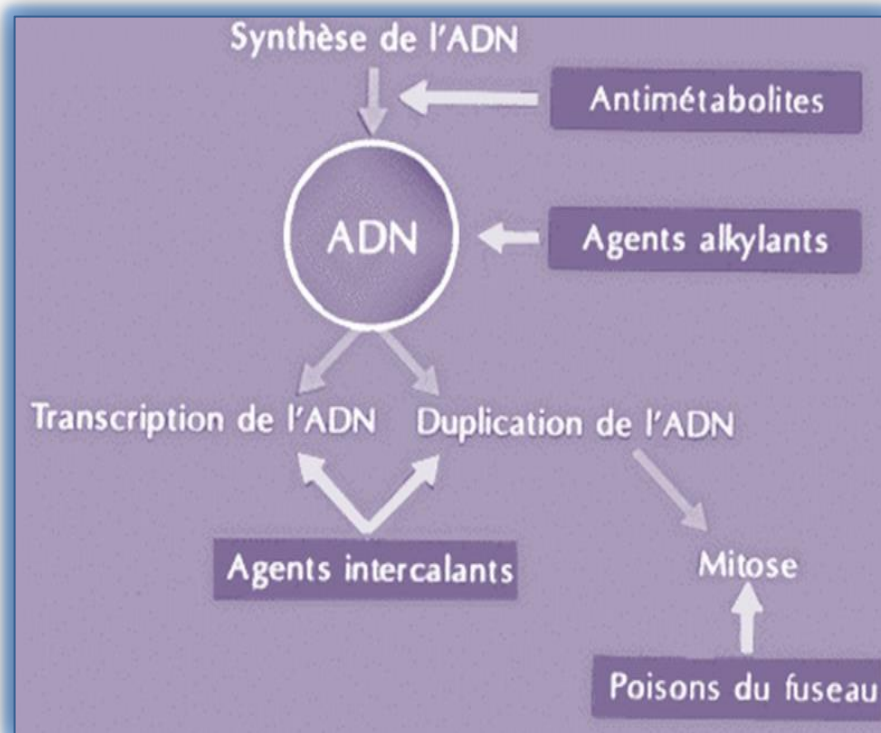


Figure 02 : Les sites d'action des sous-groupes de médicaments anticancéreux

IV. Classification et mode d'action des anticancéreux

Les principales cibles des médicaments anticancéreux sont les acides nucléiques, certaines protéines impliquées dans la transcription (et/ou la réplication) de l'ADN voire certaines protéines du cytosquelette. Il est possible de distinguer les agents alkylants, les antimétabolites, les alcaloïdes végétaux, les inhibiteurs de topo-isomérases.

De nouveaux médicaments n'ont pas d'action directe sur l'ADN. C'est le cas du nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase : le mésylate d'imatinib, qui cible directement une anomalie moléculaire dans certains cancers (*Maillet M, 1995*).

1. Action centrée sur l'ADN

1.1. Action en amont de l'ADN

1.1.1. Les antimétabolites

Médicaments agissant sur la biosynthèse de l'ADN. Ils interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques qui constituent l'ADN. Ils agissent pendant la phase S du cycle cellulaire.

Tableau 02: Les médicaments cytotoxiques dits « antimétabolites » (*Monassier L, 2012*).

Les antimétabolites	
Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
Antipyrimidiques	
Fluorouracile (5-FU)	Fluorouracile
Capécitabine	Xéloda
Gemcitabine	Gemcitabine, Gemzar
Tegafur-Uracile	UFT
Cytarabine	Cytarabine, Aracytine, Depocyt
Azacitidine	Vidaza
Antipuriques	
Mécaptapurine	Purinéthol
Azathioprine	Imurel
Fludarabine	Fludara
Cladribine	Leustatine, litak
Clofarabine	Evoltra
Nélarabine	Atriance
Pentostatine	Nipent
Anti-Foliques	
Méthotrexate	Méthotrexate, Ledertrexate
Pémétréxed	Alimta

Les antimétabolites se répartissent en trois groupes selon le type de cible qu'il atteignent :

1.1. Anti-pyrimidique

Fluorouracile la molécule contient un atome de fluor sur le carbone en position 5, d'où son nom, 5-fluorouracile (5-FU).

➤ Mode d'action

Il agit principalement en phase S du cycle cellulaire. Le fluorouracile substitue à l'uracile, constituant essentiel des acides nucléiques ADN et ARN.

Le fluorouracile est transformé, par l'organisme, en 5-fluoro-2'-déoxy-uridine-monophosphate (FdUMP), 5-fluoro-2'-déoxyuridine-triphosphate (FdUTP) et en fluorouridine-triphosphate (FUTP). Ces métabolites bloquent la synthèse de l'ARN et inhibent une enzyme, la thymidylate synthétase, qui en retour bloque la synthèse de la thymidine à partir de l'uracile. Seul le 5FdUMP est inhibiteur de la thymidylate synthétase.

1.2. Anti-purique

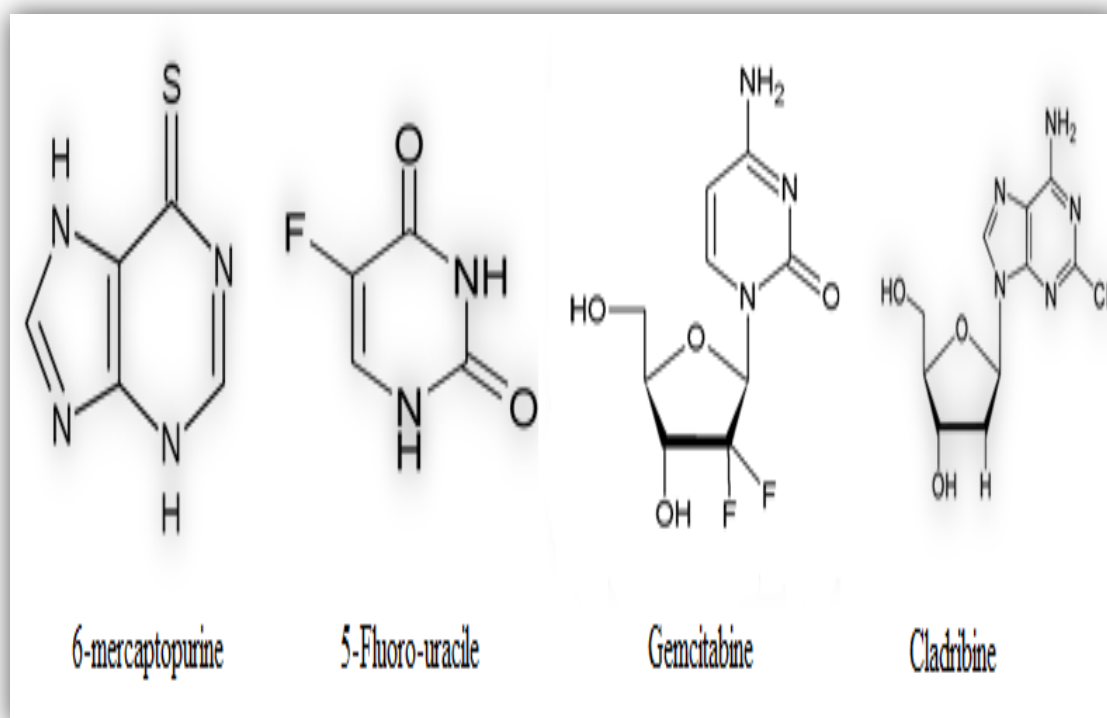


Figure 03 : Exemples de médicaments antiprimidique et antipurique (*Teste k, 2008*).

Mercaptopurine (6-mercaptopurine ; Purinéthol) est un antimétabolite du groupe des analogues de la purine. C'est un médicament aux propriétés immunosuppressives et cytostatiques utilisées dans le traitement des leucémies.

➤ **Mode d'action**

Transformation en ribonucléotide, effet cytotoxique dû à une inhibition des enzymes responsables de la formation des purines. Les mécanismes de résistance passent par la baisse de l'activation des médicaments par la HGRP qui est une enzyme. Les médicaments sont aussi inactivés par la PAL (*Joseph H,1912-2006*).

1.3. Anti-folique

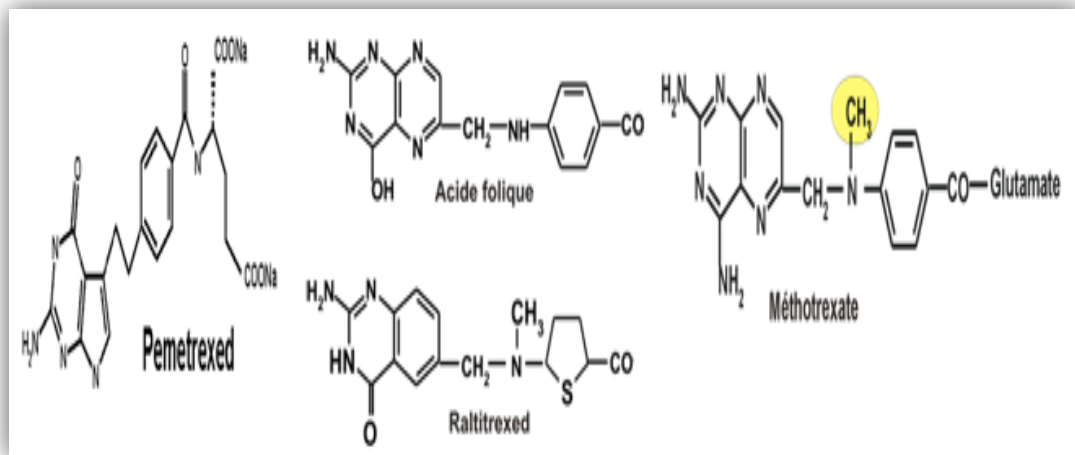


Figure 04 : Structure chimique des médicaments anti-folique (*Teste k, 2008*).

Méthotrexate (MTX)= (améthoptérine) est un agent de la classe des antimétabolites, utilisé dans le traitement de certains cancers et dans les maladies auto-immunes (*Basu A et Al, 1988*).

➤ **Mode d'action**

La méthotrexate est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase (DHFR) (Figure 05), inhibition de la néosynthèse des bases puriques et de la thymine, ce qui induit une diminution de la synthèse d'ADN et une diminution de la prolifération des lymphocytes.

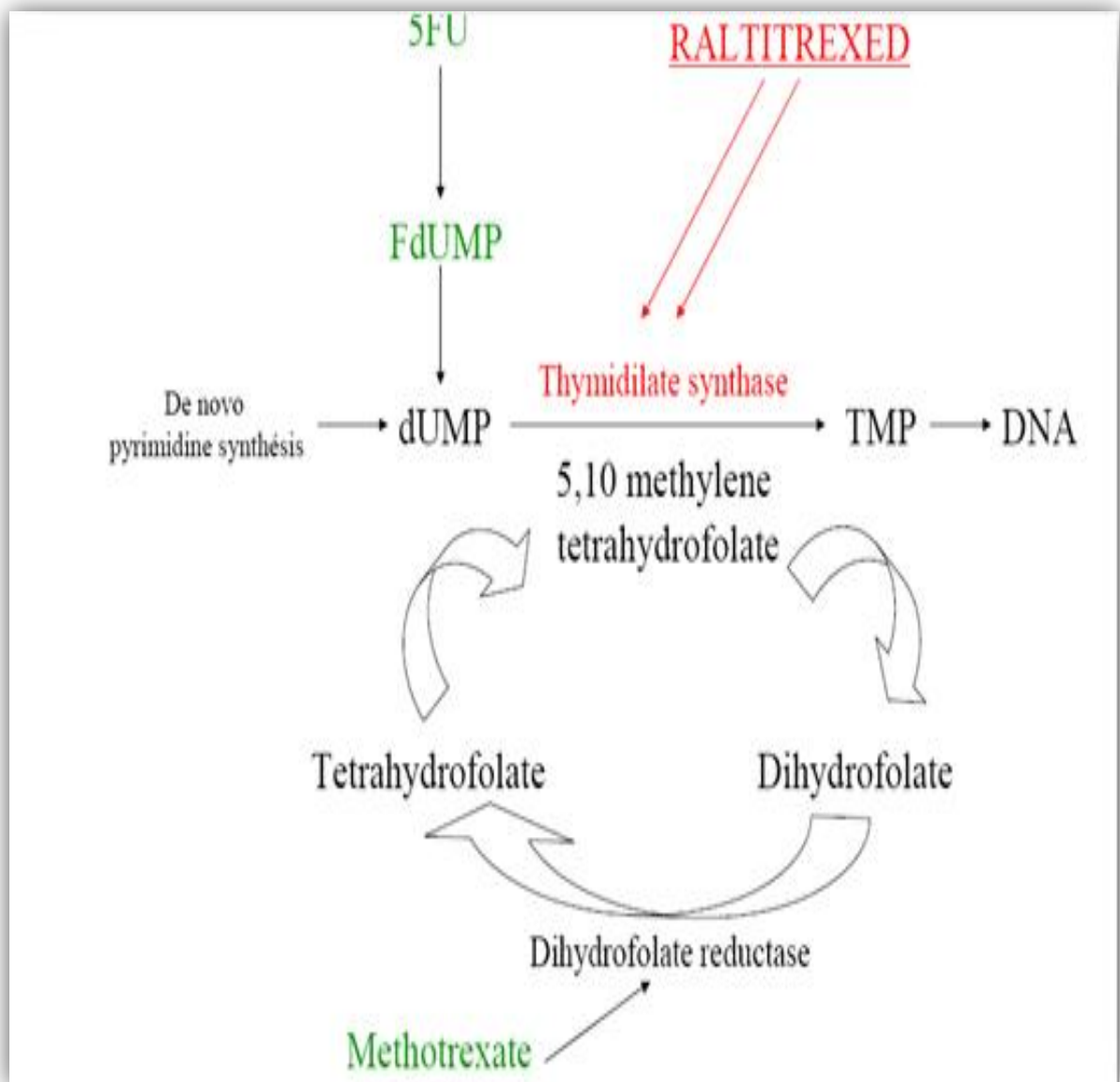


Figure 05: Le mode d'action des antimétabolites (CIRC, 2009).

❖ Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique (les antifoliques)

L'acide folique ou (vitamine B9) est une substance indispensable à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Les besoins sont particulièrement importants pour toutes les cellules normales en croissance rapide (embryon, fœtus, enfant, épithélium) mais aussi, bien entendu, pour les cellules cancéreuses.

Elle va subir plusieurs réductions permettant de générer de l'acide tétrahydrofolique qui est un cofacteur indispensable à la synthèse des bases puriques (adénine, guanine) et de la thymidine (base pyrimidinique) passant par la thymidylate synthase (TS) (Figure 06). Dans cette voie métabolique complexe, nous avons représenté les deux enzymes clés que sont la TS et la dihydrofolate réductase (DHFR).

La DHFR est bloquée par le méthotrexate alors que la TS est inhibée par les métabolites polyglutamates du méthotrexate et les métabolites actifs du 5 - fluorouracile (5-FU).

On va retrouver le 5-FU dans les antithymidiniques puisqu'il agit aussi sous la forme d'un faux substrat de la synthèse de l'ADN, un effet complémentaire de son action métabolique.

La capécitabine et le ftorafur sont deux prodrogues orales du 5-FU. Dans l'UFT (Uracile FTorafur), ce dernier est associé systématiquement à l'uracile qui va inhiber la dihydropyridine deshydrogénase (DPD), première enzyme responsable du métabolisme du 5-FU.

Cette association fixe permet de majorer fortement les concentrations plasmatiques du 5-FU. Dans les protocoles de chimiothérapie, le 5-FU est souvent associé à de l'acide folinique (protocole FU-FOL).

Cette combinaison majore fortement la toxicité du 5-FU en générant du 5,10-méthylène tétrahydrofolate puissamment cytotoxique (Monassier L, 2012).

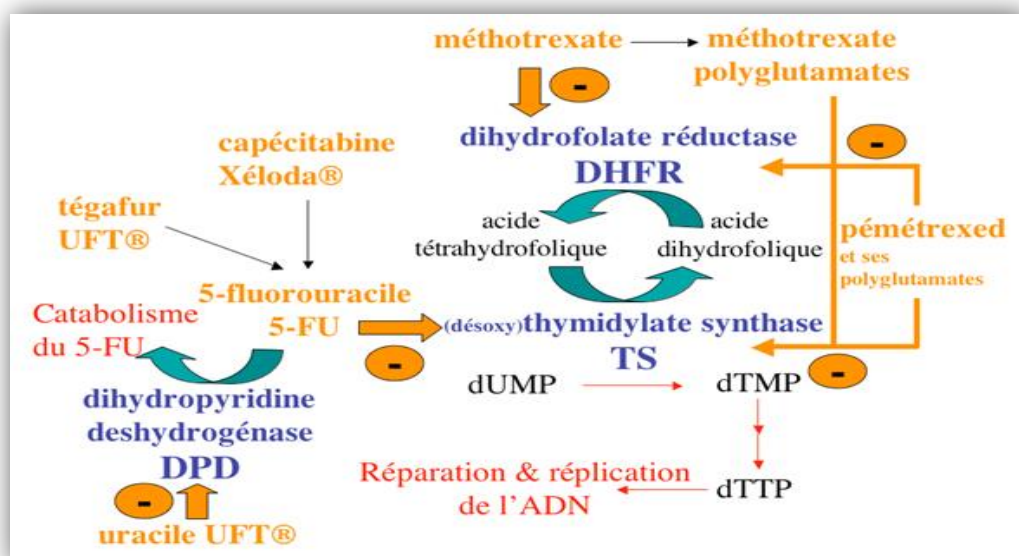


Figure 06 : Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique (Monassier L, 2012).

1.2. Action direct sur l'ADN

1.2.1. Les agents alkylants

Un agent alkylant est un composé capable d'ajouter des groupements alkyle à divers groupes électronégatifs dans des conditions présentes au sein des cellules. Certains d'entre eux (agents alkylants antinéoplasiques) sont utilisés pour arrêter la croissance des tumeurs par le « cross-linking » des bases guanine de l'ADN, ce qui empêche ces brins d'ADN de se démêler et de se séparer ; ceci prévient la réplication de l'ADN, et dès lors ces cellules cessent de se diviser (*Basu A et Al, 1988*).

Les différents Agents alkylants se présenter dans ce tableaux

Tableau 03 : Les médicaments cytotoxiques dits « alkylants » (*Monassier L, 2012*).

Les alkylants	
Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
Moutardes à l'azote	
Busulphan	Busilvex
Melphalan	Alkéran
Chlorméthine	Caryolysine
Chlorambucil	Chloraminophène
Cyclophosphamide	Endoxan
ifosfamide	Holoxan
Dérives du platine	
Cisplatine	Cisplatine, Cisplatyl
Carboplatine	Carboplatine
Oxaliplatine	Oxaliplatine, Eloxatine
Nitrosurées	
Lomustine	Belustine
Carmustine	Gliadel
Fotémustine	Muphoran
Streptozotocine	Zanosar

- **Moutarde azotée**

Le gaz moutarde est un composé chimique cytotoxique et vésicant qui a la capacité de former de grandes vésicules sur la peau exposée. Il a été particulièrement utilisé comme arme chimique visant à infliger de graves brûlures chimiques des yeux, de la peau et des muqueuses, y compris à travers les vêtements et à travers le caoutchouc naturel des bottes et masques, durant la Première Guerre mondiale et lors de plusieurs conflits coloniaux (www.chem.qmul.ac.uk, 2007)

Les moutardes azotées sont des agents alkylants utilisés dans le traitement d'un certain nombre de cancers. Elles dérivent du gaz moutarde par le remplacement de l'atome de soufre de cette molécule par un groupement azoté isostère.

Les deux chaînes chloroéthyles sont communes à cette classe d'anticancéreux.

➤ **Mode d'action**

L'alkylation se déroule en trois étapes :

- cyclisation intramoléculaire d'une des deux chaînes chloroéthyle avec libération d'un ion chlorure .
- l'ion aziridinium (ou éthylène imonium) formé est très instable. Il se transforme en ion carbonium hautement réactif .
- ce dernier se fixe sur l'ADN avec une prédilection pour les résidus guanine en position 7. La liaison ainsi formée est très stable (*Legheand J, 1979*).

✓ **Chlorambucil** est un agent alkylant anticancéreux actif par voie orale. Depuis les années 1950 le chlorambucil était le traitement de référence de la leucémie lymphoïde chronique avant l'arrivée de la fludarabine dans les années 1990.

➤ **Mode d'action**

Le chlorambucil est un agent anticancéreux cytostatique alkylant du groupe des moutardes à l'azote. Il lie ensemble les guanines des chaînes ADN afin de former un pontinter brin, une liaison très stable empêchant la réplication de l'ADN. Ceci entraîne la mort cellulaire programmée préférentielle des cellules cancéreuses. Le chlorambucil possède également des propriétés immunosuppressives.

2.2. Organoplatine

✓ Le cisplatine (CDDP)

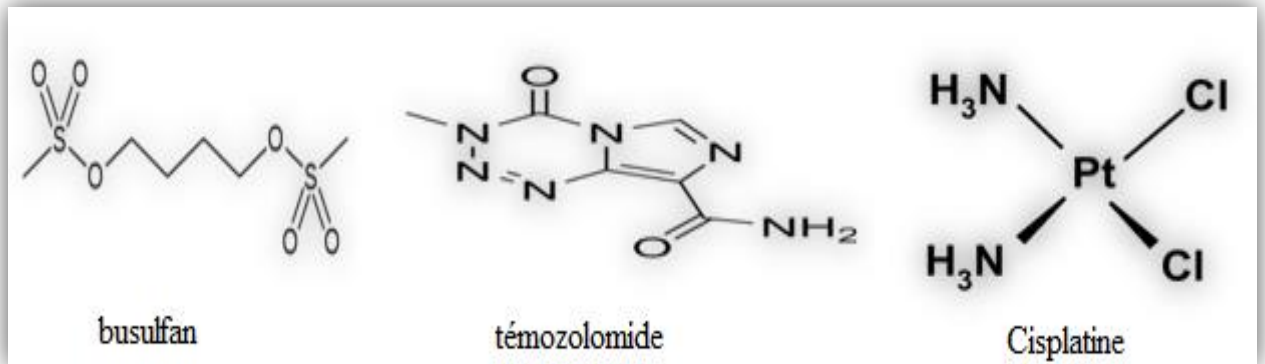


Figure 07 : Structure chimique des agents alkylants (Teste k, 2008).

➤ Mode d'action

Le cisplatine (Cis-diaminedichloroplatine II) est un complexe qui se fixe sélectivement sur les bases puriques de l'ADN (A ou G) et induit une variation de la conformation locale du double brin d'ADN. Cette déformation inhibe la réplication et la transcription de l'ADN en ARN, et induit par ce biais la mort cellulaire.

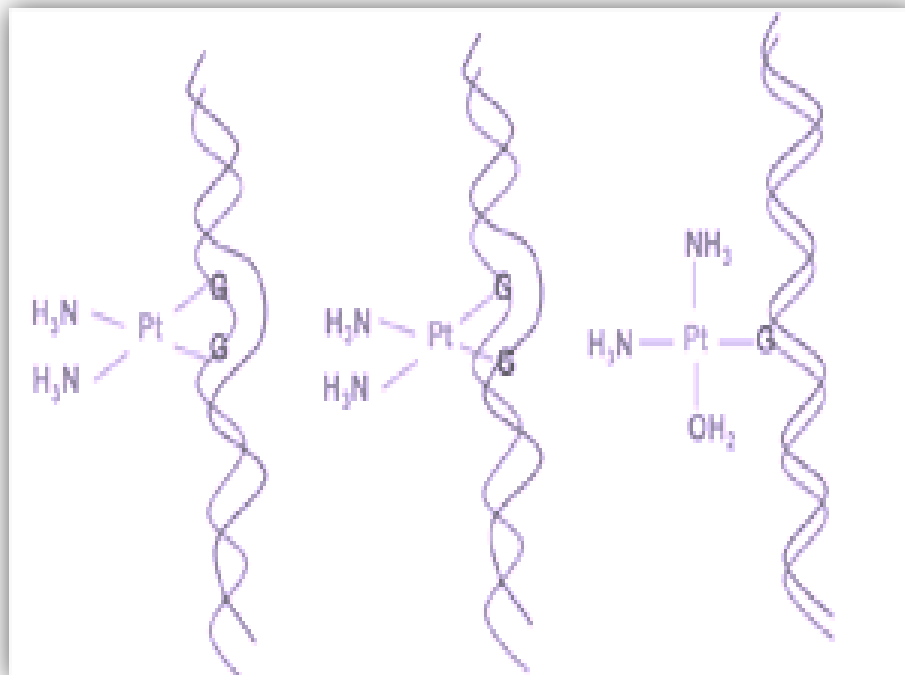


Figure 08 : Mécanisme d'action de cisplatine (Rosenberg B, 1985).

✓ Le carboplatine

Son action est proche de celle du cisplatine, est une molécule anticancéreuse utilisée dans le traitement des cancers des ovaires, les cancers bronchiques à petites cellules et les cancers de la sphère ORL, Il est régulièrement intégré à des protocoles depuis les années 1990.

➤ Mode d'action

Le carboplatine se fixe sur la molécule d'ADN induisant des liaisons alkyles, créant des ponts d'ADN inter-brins ou intra-brins. La réplication de l'ADN est inhibée aboutissant à la mort cellulaire préférentielle des cellules cancéreuses .

2.3. Nitrosurées

✓ **Fotémustine** est un agent alkylant organophosphoré de la famille des nitroso-urées à effet alkylant et carbamylant. Elle est utilisée comme antinéoplasique dans le traitement des mélanomes malins métastatiques et commercialisée en France sous le nom de Muphoran par les laboratoires Servier. Sa formule chimique comporte l'acide amino-1-éthylphosphonique, un bio-isostère (en) de l'alanine, ce qui facilite le franchissement de la barrière hémato-encéphalique.

• Amide Imidazole

La procarbazine est un médicament de la classe des agents alkylants antinéoplasiques utilisé en chimiothérapie contre le lymphome de Hodgkin, le carcinome pulmonaire à petites cellules et certains cancers du cerveau tels que le glioblastome multiforme. Elle est métabolisée et activée dans le foie. Elle inhibe également faiblement la monoamine oxydase, ce qui a pour effet d'accroître les effets des sympathicomimétiques, des antidépresseurs tricycliques et de la tyramine (*Wolchok J.D et al, 2011 ; Chapman P.B et al, 2011*).

1.2.2. Inhibiteure de l'ADN topo-isomérase

❖ Dérivé de la camptothécine

La camptothécine est un alcaloïde pentacyclique isolé de *Camptotheca acuminata*, un arbre ornemental très répandu en Chine. Cette molécule a une action sur la topoisomérase de type I en formant un complexe stable avec l'enzyme et le brin d'ADN avec lequel cette dernière s'est fixée.

La camptothécine est trop toxique pour la thérapeutique. Mais elle a permis la synthèse de dérivés utilisés aujourd'hui contre le cancer : l'irinotécan et le topotécan .

Les topoisomérases sont des enzymes clés dans les processus de réplication. Elles permettent de couper les brins d'ADN pour les dérouler (ADN gyrases ou topoisomérases II) et d'induire des coupures bicaténares pour séparer les chromosomes avant la mitose (topoisomérases I). Ces deux types de topoisomérases sont ciblées par des anticancéreux (*Monassier L, 2012*).

Tableau 04 : Les inhibiteurs de l'ADN topo-isomérase (*Monassier L, 2012*).

Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
Inhibiteurs de la topoisomérase I	
Irinotécan	Campto
Topotécan	Hycamptin
Inhibiteurs de la topoisomérase II	
étoposide	Vépéside

L'irinotécan C'est un médicament anticancéreux utilisé dans le traitement des cancers colorectaux. l'irinotécan est un pro-médicament dont le métabolite actif inhibe la topoisomérase I induisant des cassures de l'ADN préférentiellement dans les cellules cancéreuses.

➤ Mode d'action

L'irinotécan est une pro-drogue activée par la carboxylestérase préférentiellement dans le tissu tumoral en un métabolite actif, le SN-38 inhibant la topoisomérase 1. L'inhibition de la topoisomérase I entraîne des cassures de l'ADN simple brin bloquant la réplication de l'ADN (*Cunningham D, 1998*).

1.2.3. Les agent intercalant

Tableau 05 : les médicaments intercalants (*Monassier L, 2012*).

Les intercalants	
Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
Anthracyclines	
Doxorubicine	Adriblastine
Idarubicine	Zavedos
Daunorubicine	Cérubidine, Daunoxome
Epirubicine	Farmorubicine
Pirarubicine	Théprubicine
Anthracénediones	
Mitoxantrone	Novantrone

Les médicaments intercalants se placent dans les sillons de l'ADN et forment un complexe trimérique entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase de type II.

Cette formation concourt au blocage de la transcription. Par soucis de clarté, nous les séparons ici des inhibiteurs directs des topoisomérases. Les deux chefs de file de cette famille sont l'adriamycine et la daunorubicine qui ont donné naissance au groupe des anthracyclines.

- **Anthracycline**

la daunorubicine est un médicament anticancéreux utilisé dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques et des leucémies aiguës lymphoblastiques. Elle est commercialisée sous les noms, notamment, de Cerubidine et de Daunoxome.

- **Mode d'action**

La daunorubicine comme toutes les anthracyclines peut s'intercaler entre deux paires de bases d'ADN, préférentiellement entre deux bases G-C suite à la formation de liaisons hydrogènes spécifiques entre la daunorubicine et la guanine (*Yang F et al, 1845*).

- **Autres agents intercalants**

La mitoxantrone est une anthracène dione produite par synthèse totale. son noyau tricyclique hydroxyanthraquinone en fait une molécule apparentée aux anthracyclines. Le mitoxantrone est un agent antinéoplasique utilisé dans le traitement de certains types de cancer, principalement le cancer du sein métastatique, la leucémie myéloïde aigüe, et le lymphome non-hodgkinien, mais aussi dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive (*Boneschi M.F et al, 2013*).

- **Mode d'action**

La mitoxantrone est un inhibiteur de la topoisomérase de type II. Il interrompt la synthèse et la réparation de l'ADN aussi bien chez les cellules saines que chez les cellules cancéreuses. Elle agit via son effet intercalant.

Son principal intérêt par rapport aux anthracyclines est sa moindre cardiotoxicité .

1.3. Action en aval sur l'ADN

sont des anticancéreux agissant sur les protéine de cytosquelette lors de la mitose, ils sont représentés par les alcaloïdes de la prévenche de Madagascar et par des dérivés issue de l'if (arbre appartenant aux taxacées qui représentent une branche évolutive des essences ligneuses conifère) (*Gann P.H et al, 1996*).

Tableau 06 : Les poisons du fuseau mitotique (*Monassier L, 2012*).

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

1). Poison du fuseau (Vinca-alcaloïde)

Vincristine (Oncovin) est un alcaloïde extrait de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) utilisé comme traitement de chimiothérapie.

➤ Mode d'action

La vincristine a pour effet d'empêcher la polymérisation des microtubules en se fixant sur les dimères de tubuline libre, comme par exemple, la colchicine ou la vinblastine. Cela entraîne un arrêt des mitoses et l'apoptose.

2). Taxoïde (stabilisant du fuseau)

paclitaxel est une molécule produite par certaines espèces d'ifs. Elle contribue à conférer à ces arbres leur forte toxicité. C'est une molécule utilisée en chimiothérapie.

➤ Mode d'action

Le paclitaxel est un poison du fuseau mitotique. Il inhibe la dépolymérisation des microtubules, bloquant le mécanisme de la mitose (*Jordan M.A et Wilson L, 2004*).

2. Action non centrée sur l'ADN

2.1. Les Imminosuppréseures

2.1.1. Inhibiteure de tyrosine kinase

Le dasatinib est un multi-inhibiteur de tyrosine kinase de type I, c'est-à-dire qu'il se loge dans le site actif de la kinase en compétition avec l'ATP sans toute fois déplacer la boucle DFG. Le groupement 2-chloro-6-méthylphényle se loge dans la poche hydrophobe, les azotes de l'aminothiazole établissent des liaisons hydrogène avec les acides aminés de la région charnière de la protéine. Les autres molécules ayant le même type d'action sont l'imatinib et le nilotinib (*Bergeron A et al, 2007*).

2.1.2. Les anticorps monoclonaux

Cetuximab (C225) est un anticorps monoclonal murin humanisé ciblant et bloquant le récepteur au facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor receptor, EGFR) surexprimé à la surface de certaines cellules tumorales.

Il est utilisé en association avec la chimiothérapie pour traiter le cancer colorectal métastatique et en association à la radiothérapie et/ou la chimiothérapie pour le traitement du cancer de la tête et du cou.

➤ Mode d'action

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1, qui présente une grande affinité pour le monomère d'EGFR. Par sa fixation, il empêche la dimérisation de l'EGFR et la liaison des ligands (en particulier l'EGF) et empêche donc la transduction du signal anti-apoptotique due à l'activation de EGFR en conditions de radiothérapie.

Par ailleurs, il diminue la synthèse du HIF1A (Hypoxia-inducible facteur 1-alpha) par inhibition de la voie de laphosphoinositide 3-kinase, induisant une action anticancéreuse de la molécule.

Il peut avoir un effet cytotoxique sur les cellules tumorales par l'intermédiaire des lymphocytes NK mais cet effet dépend du polymorphisme du récepteur Fc gamma

2.1.3. Les cytokines

sont des petites protéines qui participent à l'activation et à la désactivation du système immunitaire en permettant la communication intercellulaire. Elle agissent seules ou plus souvent de manière coordonnée et interviennent dans la mise en place et le fonctionnement de mécanisme qui luttent contre les agents infectieux, l'allergie, la greffe, l'auto-immunité ou encore contre la prolifération des cellules cancéreuses (*Jolie E et al, 2003*).

- **Interférons (INF alpha à gamma)**

sont des cytokines déjà utilisées en thérapie anti-tumorale pour leur activité anti-prolifératrice, différenciatrice et stimulatrice du système immunitaire. Elles sont également capables d'inhiber la migration et la prolifération des cellules endothéliales (Folkman J et al, 2001).

- **Interleukine 2 (IL 2)**

sont des cytokines les plus anciennement identifiées pour leur activité comme facteur de prolifération des lymphocytes. Produite exclusivement par les lymphocytes T, elle a une action principalement lymphocytaire puisque ce sont les lymphocytes T, B et NK qui en possèdent le récepteur. Ce récepteur est extrêmement peu représenté sur les lymphocytes au repos et sur exprimé après leur activation (Jolie E et al, 2003).

2.1.4. Les corticoïdes

sont des analogues de la cortisone naturellement sécrétée par les glandes surrénales. Ces corticoïdes ont une activité hormonale sur les métabolismes glucidique, protéidique, lipidique, entraînent la mise au repos des surrénales par un mécanisme de freinage hypothalamo-hypophysaire et inhibent toutes les phases de la réaction inflammatoire (vasculaire et cellulaire). À très fortes doses, les corticoïdes ont un effet lymphocytolytique permettant une inhibition de l'immunité à médiation cellulaire et, à un degré moindre, une diminution de la synthèse des anticorps humoraux (Little J.W et al, 2008).

Les corticoïdes sont surtout employés, en raison de leur effet anti-inflammatoire majeur, pour traiter l'inflammation qui entoure certains cancers et entraîne œdème, compression et douleurs ou, à distance, fièvre ; si les troubles compressifs sont modérés on leur préfère des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), un peu moins actifs mais mieux supportés (Hoemi B, 2002).

2.2. Hormonothérapie

c'est une des armes thérapeutiques couramment utilisées dans le traitement des cancers de la prostate et du sein. Certains traitements hormonaux peuvent entraîner des accidents cardiovasculaires en favorisant la survenue de thromboses vasculaires. Ils sont le plus souvent en cause dans la survenue veineuse périphérique. Mais ils peuvent directement ou indirectement être associés à une toxicité cardiaque (Meleod D.G; 2003).

Chapitre II

Les effets indésirables des anticancéreux

INTRODUCTION

Les traitements de chimiothérapie n'étant pas spécifiques des cellules cancéreuses, ils peuvent malheureusement détruire des cellules saines au moment de leur propre prolifération.

Cet inconvénient est à l'origine des **principaux effets secondaires** du traitement :

plus un type de cellule se multiplie fréquemment, plus il sera sensible au médicament et constituera le siège des effets secondaires. C'est ce qui explique que la plupart de ces événements indésirables concernent les cheveux (kératinocytes), les globules rouges, les globules blancs, les plaquettes ou l'estomac (cellules de la muqueuse gastrique).

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont variables selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes. Chacun réagit différemment aux traitements.

Certains effets secondaires peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou des conseils pratiques. Néanmoins, s'ils deviennent trop importants ou si le patient ne supporte pas l'un des médicaments utilisés, le traitement peut être modifié ou interrompu pour permettre au corps de récupérer (*Belin E, 1998*).

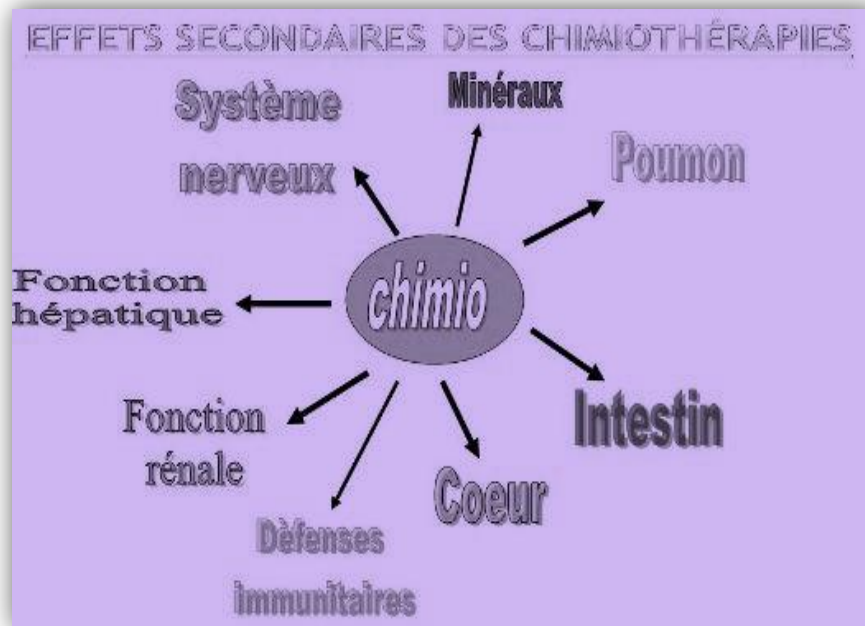


Figure 09: les principaux sites des effets indésirables des anticancéreux .

On distingue des toxicités spécifiques à certaines classes (ex: cardiotoxicité des anthracyclines) et des toxicité non spécifiques communes à de nombreux des médicaments (ex: hémato-toxicité).la toxicité peut être précoce,survenant pendant ou immédiatement après le traitement retardée de quelques jours ou lointaine, s'exerçant parfois plusieurs années après la chimiothérapie .

I. Effets indésirables communs

Il s'agit d'une complication observée avec la majorité des agents anticancereux ,survenant de façon rapprochée par rapport à leur administration ,et le plus souvent réversible .Leur incidence et leur gravité sont le fait avant tout de la dose administrée, mais également parfois des modalités d'administration (*Belin E, 1998*).

1. Toxicité hématologique

la toxicité hématologique est réversible, non cumulative et dose dépendante, sauf pour les nitroso urées, la mitomycine C, le busulfan, et les sels de platine .

L'association de plusieurs médicaments myélotoxiques majore la toxicité hématologique

Elle correspond à la destruction des cellules souches sanguines situées aux la moelle osseuse.

Elle peut concerner les globules rouges, les globules blancs et/ou les plaquettes. On parle alors respectivement d'anémie, de leucopénie et de thrombopénie. Plusieurs de ces effets secondaires peuvent coexister (*Fondrinier E et al, 2004*).

Lorsque les trois types de cellules sont touchés, on parle d'aplasie médullaire. Chacune de ces manifestations comporte un risque pour le patient :

1.1. Anémie

Diminution du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine. Elle apparaît après plusieurs semaines d'un traitement à base de sels de platine., elle est d'installation progressive . par un traitement érythropoïétine (EPO) ou par transfusion sanguine est envisagé en cas d'anémie avérée. entraîne principalement une fatigue intense, dyspnée , de pâleur, d'hypertension et de fatigue. Le traitement est la transfusion de culots iso groupe et iso rhésus, elle est plus fréquente avec le méthotrexate , l'adriamycine (*Fondrinier E et al, 2004*).

1.2. Leuconeutropénie :

C'est la première manifestation de la myélosuppression, elle est grave si le nombre de globules blancs est inférieur à $1500/\text{mm}^3$ et les neutrophiles inférieurs à $500/\text{mm}^3$.

La leucopénie réduit la résistance de l'organisme aux infections. Un traitement antibiotique est parfois administré de façon préventive. Dans certains cas, la prescription de facteurs de croissance leucocytaire peut être envisagée pour limiter cette baisse et les complications qui lui sont associées (injections sous-cutanées réalisables à domicile le ou les jours suivants la chimiothérapie) (*Fondrinier E et al, 2004*).

1.3. Thrombopénie

le risque hémorragique devient grave quand le nombre de plaquettes est inférieur à $30000/\text{mm}^3$ et sera majoré en cas de fièvre, de méningite chez l'enfant. Elle se traduit par des épistaxis et gingivorragies (*Bathia S et al, 2006*). Le traitement consiste en des transfusions iso groupes de concentrés plaquettaires, La thrombopénie est plus fréquente avec la mithramycine et les nitroso-urées.

2. Toxicité digestive

2.1. Nausées et Vomissements

Précoces ou tardives, les nausées sont très fréquentes et même systématique avec : Cisplatine, carboplatine, Doxorubicine et le Cyclophosphamide.

Les nausées et vomissements induits par certains cytotoxiques apparaissent généralement dès la première administration. Ils surviennent dès la fin de la perfusion de la chimiothérapie et peuvent se prolonger sur les 4 ou 5 jours suivants (*Gorn N.C et al, 1996*).

Aujourd'hui, des traitements dits antiémétiques peuvent prévenir ces manifestations. Ils sont administrés en prévention, avant même la première administration, par voie injectable, afin de limiter au maximum l'intensité de ces manifestations. Des traitements oraux sont également proposés pour prévenir les vomissements retardés.

Les nausées se prolongent rarement au-delà de 72 heures après le traitement et les vomissements au-delà de 48 heures.

❖ Conseils pratiques pour limiter les nausées et vomissements**• A faire**

- faire des jeux ou pratiquer des techniques de relaxation peuvent aider à prévenir les nausées.
- Manger lentement afin de faciliter la digestion.
- Manger léger avant et après le traitement.

• A éviter

- Éviter les aliments lourds difficiles à digérer comme les aliments frits.
- Éviter de boire pendant les repas, mais boire plutôt avant ou après. Les boissons gazeuses fraîches, aident parfois à diminuer les nausées.
- Supprimer le tabac (*Gorn N.C et al, 1996*).

2.2. Mucite (L'atteinte des muqueuses)

Inflammation d'une muqueuse qui recouvre l'intérieur des cavités et viscères, chez les cancéreux. cette inflammation est provoquée par les médicaments anticancéreux.

Les muqueuses de la bouche et du tube digestif sont particulièrement fragiles lors de la chimiothérapie. parmi les médicaments anticancéreux, le méthotrexate, bléomycine et la doxorubicine sont le plus souvent à l'origine d'une mucite superficielle, le 5-FU (5-fluorouracile) agit surtout sur la muqueuse intestinale et déclenche la diarrhée.

peuvent entraîner aussi des lésions à l'intérieur de la bouche et le long du tube digestif (aphtes, rougeurs, douleurs) (*Hoerni B, 2003*).

❖ Conseils pratiques pour limiter les lésions de la bouche**• A faire**

- Après les repas, réaliser des bains de bouche prescrits par le médecin.
- Se brosser régulièrement les dents avec une brosse à dents souple.
- Sucrer des glaçons, de la glace pilée, des glaces à l'eau et des sorbets, des bonbons à la menthe.
- Boire beaucoup (eaux minérales, thé, tisanes).
- Privilégier les aliments moelleux ou mixés.
- S'hydrater les lèvres en appliquant un lubrifiant gras (vaseline, beurre de cacao).

- **A éviter**

- Les aliments qui favorisent l'apparition d'aphtes, comme les noix, l'ananas.
 - Les bains de bouche à base d'alcool : ils dessèchent la muqueuse de la bouche et risquent de provoquer des sensations de brûlure.
 - Le tabac et l'alcool, surtout dans les semaines qui suivent le traitement.
 - Les aliments trop épicés ou acides (jus de citron, vinaigrette, moutarde), secs, croquants ou durs.
- Il faut prévenir son médecin dès l'apparition de douleurs et/ou d'aphtes afin de mettre en place un traitement aussi rapidement que possible (*Hoerni B, 2003*).

2.3. Diarrhée

Certains cytotoxiques comme l'irinotécan, le fluorouracile, et la capécitabine font partie des anticancéreux pouvant entraîner des diarrhées. L'administration d'un ralentisseur de transit (lopéramide) s'impose donc après chaque selle liquide. Une bonne réhydratation est primordiale.

❖ **Conseils pratiques pour limiter les diarrhées**

Privilégier une alimentation pauvre en fibres est à (riz, pâtes, pommes vapeur, bananes bien mûres, fromage à pâte cuite, carottes).

Une hospitalisation en urgence doit être envisagée en cas de diarrhée persistante ou associée à de la fièvre ou des à vomissements (*Gorn N.C et al, 1996*).

2.4. Constipation

Elle peut être assez sévère, notamment sous traitement par vinblastine et vinorelbine, et être amplifiée par l'utilisation d'antalgiques dérivés de la morphine.

Le traitement par laxatifs est prescrit, en association à des règles hygiéno-diététiques simples associant une bonne hydratation (au moins 1,5 litres d'eau par jour) et un apport en fibres suffisant (fruits, légumes, céréales complètes) (*Gorn N.C et al, 1996*).

3. Toxicité cutané :

3.1. L'alopecie (Chute des cheveux)

C'est un des effets secondaires les plus rencontrés lors d'un traitement par chimiothérapie. Elle n'est pas définitive mais entraîne un problème psychologique important chez la personne suivant un traitement au long cours.

Certains produits sont plus alopeciantes comme les cis-platines et les anthracyclines.

Malgré les progrès réalisés en chimiothérapie, la chute des cheveux demeure un des effets indésirables le plus redouté par les malades. Dans tous les cas, le phénomène est réversible à l'arrêt du traitement. Lorsqu'un traitement alopeciant est prescrit au patient, on lui recommande d'adopter une coupe courte afin que la chute des cheveux soit moins difficile à vivre (*Belin E, 1998*).

❖ Traitements

Quelques précautions peuvent aider également à préserver les cheveux :

- se laver les cheveux la veille de la séance de chimiothérapie, puis ne plus les laver pendant trois à huit jours après la séance .
- utiliser peu de shampoing et ne pas se laver les cheveux trop souvent .
- utiliser un shampoing doux et éviter les shampoings pour bébés qui graissent les cheveux .
- utiliser une brosse douce, éviter séchoir à cheveux, bigoudis, brushing, teintures, permanentes, nattages, défrisages... .
- prévenir le patient de ce genre de problème et du côté réversible de l'alopecie .
- proposer le port d'une perruque et cela avant le début du traitement.
- on peut prévenir la chute des cheveux par le port d'un casque réfrigérant ou la mise en place d'un garrot autour de la tête 5 à 10 minutes avant l'injection et 2 heures après .

Ce casque est contre-indiqué dans les cancers néoplasique des bronches, dans les métastases crâniennes, dans les tumeurs leucémiques, dans les tumeurs cérébrales .

3.2. Réactions allergiques

Comme tout médicament, les médicaments de chimiothérapie peuvent être source d'allergie. En cas de gonflement du visage, des lèvres et de la langue, d'essoufflement, de fièvre, de réactions cutanées graves (démangeaisons, rougeurs, boutons), de difficultés à respirer, etc., il faut alerter son médecin sans attendre.

Tous les produits de chimiothérapie peuvent potentiellement engendrer des réactions allergiques (éruption cutanée, érythème, choc allergique) (*Fondrinier E et al, 2004*).

L'utilisation de corticoïdes ou d'antiallergiques en limite l'intensité.

3.3. Troubles cutanés et syndrome main-pied

Le syndrome main-pied est un trouble de la peau qui se manifeste au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il se caractérise par des rougeurs, un gonflement, une sécheresse ou des cloques. Elle peut être sous traitement par le (5-FU, capécitabine).

❖ Conseils pratiques pour limiter les troubles cutanés

- **A faire**

- Appliquer régulièrement et généreusement un agent hydratant sur la peau.
- Réaliser une manucure et une pédicure avant de commencer le traitement, si les mains et les pieds sont déjà un peu abîmés.
- Porter des vêtements amples et des chaussures souples.

- **A éviter**

- L'exposition des mains et des pieds à la chaleur (soleil, bains chauds).
- Les activités qui entraînent un frottement de la peau ou une pression sur les mains (activités ménagères, conduite, jardinage...).
- Les pansements adhésifs ou les bandages serrés.
- La marche et la course à pied.

Si malgré cela la peau devient rouge ou sensible, il faut le signaler à son médecin sans attendre que les symptômes empirent. Des médicaments antidouleur ou des soins locaux ou généraux peuvent les soulager.

4. La Fatigue

Elle est pratiquement constante au cours de la chimiothérapie et dans les jours suivants :

Elle varie suivant les traitements , elle est liée à différents causes :

- La maladie elle -même
- Les effets secondaires des traitements (nausées, vomissements, perte d'appétit, diarrhée, anémie...)
- L'anxiété et les troubles du sommeil liés aux craintes sur l'évolution de la maladie .

II. Effets indésirables spécifiques

1. Toxicité cardiaque

Elle concerne de nombreux produits de chimiothérapie anticancéreuse, mais, le médicament le plus concerné est l'adriamycine (ou doxorubicine), molécule faisant partie des anthracyclines. Les autres cytotoxiques associés à un risque important de complications cardiovasculaires comprennent les agents alkylants, comme le 5-FU et le paclitaxel.

Le pic de survenue de la cardiopathie à l'adriamycine est aux alentours de 10 ans après le traitement. Elle est favorisée par l'âge (jeunes enfants et sujets âgés), la dose totale importante ($> 550 \text{ mg/m}^2$) (*Castel M et al, 2012*).

On peut tenter de la prévenir en réduisant la dose totale, particulièrement en cas de radiothérapie associée. Depuis 1995, on dispose d'un médicament développé pour prévenir cette toxicité. Le dexrazoxane Cardioxane est une molécule qui piège les radicaux libres d'oxygène générés par les anthracyclines dans le myocarde. Il doit être administré par voie intraveineuse environ 30 minutes avant le traitement par l'anthracycline. Sa dose dépend de la molécule choisie (adriamycine ou épirubicine).

2. Toxicité neurologique

2.1. Les neuropathies périphériques

Sont principalement dues aux alcaloïdes de la Pervenche (vincristine, vindésine, vinblastine), au cisplatine et aux alcaloïdes de l'If (taxanes).

Elles peuvent se présenter sous la forme de paresthésies des mains et des pieds, une diminution des réflexes ostéotendineux (tester le réflexe achilléen), d'une paraparésie ou de douleurs mandibulaires.

On pourra aussi observer une atteinte des nerfs crâniens oculaires (ophtalmoplégie) ou faciaux (paralysie faciale). L'atteinte des nerfs autonomes pourra se manifester sous la forme de douleurs abdominales dues à une constipation, une rétention urinaire, une hypotension orthostatique ou une dysphagie. Il est à noter que le cisplatine, au contraire de son analogue, le carboplatine, qui est moins neurotoxique, peut provoquer des atteintes cochléaires se manifestant par une hypoacousie. La réversibilité de ces atteintes est lente et parfois incomplète. Leur gravité peut imposer l'arrêt du traitement (*Orbach D et al, 2003*).

2.2. La neurotoxicité centrale

La neurotoxicité centrale des médicaments cytotoxiques est fonction de leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique. Les médicaments diffusants aisément sont ceux dont la toxicité neurologique est la plus importante : alkylants (métabolites du cyclophosphamide et de l'ifosfamide et le melphalan à fortes doses), busulfan, dérivés du platine, aracytine et méthotrexate.

En dehors de l'atteinte cérébelleuse liée à l'aracytine, les signes cliniques révélateurs de la toxicité neurologique des chimiothérapies sont peu spécifiques : troubles de la conscience, convulsions, anomalie du comportement et déficit moteur (*Orbach D et al, 2003*).

On peut aussi rencontrer un syndrome cérébelleux (forte dose de 5-FU) ou un tableau d'encéphalopathie (confusion mentale, hallucinations, agitation anxieuse, coma).
est, là encore, l'apanage des alcaloïdes de la Pervenche qui sont épiléptogènes de façon retardée puisque des crises convulsives généralisées peuvent être observées jusqu'à 3 semaines après leur administration (*Monassier L, 2012*).

3. Toxicité rénale ou vésicale :

La chimiothérapie anticancéreuse peut avoir des effets néphrotoxiques qui passent par deux mécanismes : un effet indirect (néphropathie uratique) et un effet direct (Les néphropathies spécifiquement médicamenteuses).

Dans ce dernier cas, des associations médicamenteuses apparemment bénignes doivent absolument être évitées (*Monassier L, 2012*).

3.1. La néphropathie uratique

implique la lyse cellulaire massive due à l'efficacité de l'effet cytotoxique, provient de la cristallisation dans les tubules rénaux de l'acide urique en milieu acide ($\text{pH} < 6$).

Cet acide urique est issu de l'hyperuricémie générée par le métabolisme massif de l'ADN cellulaire provenant des cellules tumorales nécrosées par la chimiothérapie. Il peut être à l'origine d'une insuffisance rénale oligo-anurique. au maximum, on peut observer un « syndrome de lyse » caractérisé par une hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë anurique due à la précipitation de cristaux de phosphate de calcium.

3.2. Les néphropathies spécifiquement médicamenteuses

Les néphropathies spécifiquement médicamenteuses de la molécule ou de ses métabolites sur les cellules rénales. La structure et/ou la fonction des reins et de la vessie peuvent être altérées par des médicaments comme le cisplatine, la mitomycine C, l'ifosfamide, les nitrosurées et le méthotrexate.

Une surveillance étroite de la fonction rénale est en particulier nécessaire. Elle passe notamment par la surveillance de l'acidité urinaire (pH), de la quantité d'urine produite en 24 heures (diurèse), et la surveillance de paramètres sanguins (créatinémie) ou cliniques (œdèmes) qui reflète le bon fonctionnement rénal (*Monassier L, 2012*). Durant toute la période de traitement, l'hydratation du patient doit être suffisante et un traitement diurétique pourra être instauré si nécessaire.

En ce qui concerne le méthotrexate (MTX), sa toxicité rénale est rare et surtout observée pour des doses fortes. Elle provient de sa précipitation tubulaire et de celle de son métabolite hydroxylé. Cette précipitation est favorisée quand le pH urinaire devient acide (< 6) et quand la fonction rénale diminue il est donc contre-indiqué d'associer des anti inflammatoires non stéroïdiens (diminution de la perfusion rénale) et de l'aspirine (acidification urinaire) à un traitement par ce médicament.

Certains produits peuvent provoquer des troubles ioniques tels qu'une hyponatrémie par stimulation de la libération post-hypophysaire de l'hormone antidiurétique (ADH) (vincristine) ou par une potentialisation de son effet rénal (cyclophosphamide). Le cisplatine peut provoquer une toxicité tubulaire responsable d'une fuite de magnésium avec apparition de signes cliniques d'hypomagnésémie (crampes) (*Monassier L, 2012*).

4. Toxicité pulmonaires

Cette toxicité est rare mais devra être évoquée chez un malade apyrétique présentant une dyspnée avec toux sèche le principal agent chimiothérapeutique responsable de cette toxicité est la bléomycine quand elle est employée à forte dose. Ce médicament impose une surveillance respiratoire régulière en sachant que cette toxicité peut se manifester pendant la cure mais aussi à distance. la survenue d'un tel problème impose l'arrêt du traitement. D'autres produits ont été incriminés mais l'incidence de la toxicité est alors plus faible : busulfan, mitomycine, carmustine (*Gorn N.C et al, 1996*).

5. Toxicité hépatique

Elle est possible avec tous les produits métabolites et éliminés par cette voie et peut se présenter sous deux formes : des altérations du bilan biologique hépatique et la maladie veino-occlusive hépatique .

5.1. Les altérations du bilan hépatique

Sont principalement des signes de cytolyse,(élévation des transaminases dues à la L-asparaginase et plus rarement à la cytarabine) et une cholestase (élévation des γ -GT et des phosphatases alcalines lors d'un traitement par une mercaptopurine). L'interféron, l'IL-2 et certains inhibiteurs des tyrosine-kinases (erlotinib, géfitinib, imatinib) sont aussi connus pour induire des altérations du bilan hépatique (*Monassier L, 2012*).

5.2. La maladie veino-occlusive hépatique

La maladie veino-occlusive hépatique est une occlusion des veines sus et intrahépatiques due à la toxicité directe de certains anticancéreux pour les cellules endothéliales de ces vaisseaux. Elle conduit à une nécrose centrolobulaire et un risque de mortalité. Sa fréquence augmente quand des doses élevées sont employées, raison pour laquelle elle peut survenir dans 10 à 20% des protocoles d'allogreffe de moelle .

suite à l'emploi de hautes doses de busulfan et de carmustine. On peut aussi l'observer avec l'azathioprine et ses métabolites, la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine, la cytarabine et la dacarbazine (*Monassier L, 2012*).

6. Les fibroses post-chimiothérapie

Nous avons déjà mentionné les problèmes de fibrose pulmonaire à distance de la chimiothérapie par bléomycine. Ce type de phénomène peut aussi être observé dans le foie. La persistance d'anomalies du bilan hépatique à distance d'une cure pourra justifier la réalisation d'une ponction biopsique hépatique.

7. Fertilité et reprotoxicité

La production des gamètes peut fortement être affectée par les anticancéreux. Les agents alkylants sont les plus fréquemment responsables.

- **Chez l'homme**

Après la puberté, on peut observer une oligo-azoospermie, la sécrétion endocrine testiculaire étant peu touchée. Cet effet peut être définitif et justifie, quand le sperme n'est pas altéré par le cancer lui même, de faire une conservation.

- **Chez la femme**

La chimiothérapie est souvent responsable d'une aménorrhée qui pourrait être irréversible dans près de 80% des femmes de plus de 45 ans. Cette irréversibilité est inférieure à 50% chez la femme de moins de 30 ans.

La conservation des ovocytes est plus compliquée que celle des spermatozoïdes mais on peut maintenant proposer des méthodes de conservation par congélation d'ovocytes matures, ou maturés in vitro, ou la préservation de cortex ovarien prélevé par chirurgie ou coelioscopie.

Les grossesses menées après un traitement chimiothérapeutique, quand elles sont possibles, se déroulent normalement en dehors d'une légère augmentation du risque de fausses couches spontanées. Un aménagement de poste doit donc être envisagé pour toutes les femmes enceintes ou allaitantes qui manipulent ces produits. Sont concernées les préparatrices en pharmacie, les infirmières et les aide-soignantes (*Monassier L, 2012*).

Chapitre III

L'hépatotoxicité des anticancéreux

INTRODUCTION

Plusieurs médicaments utilisés chez l'humain peuvent exercer des effets hépatotoxiques que l'on peut évaluer en système de culture primaire d'hépatocytes. On attribue aux hépatocytes des fonctions physiologiques essentielles. Ainsi entre autres, ils sont impliqués dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. De plus, les hépatocytes constituent le principal site du métabolisme des médicaments, et c'est spécifiquement à leur niveau que se manifeste l'hépatotoxicité médicamenteuse. Celle-ci peut mener à de graves maladies hépatiques parmi lesquelles l'insuffisance hépatique aiguë, qui s'avère associée à une incidence de mortalité de 45 à 95% selon l'étiologie.

Les données cliniques ont montré des associations particulières entre la chimiothérapie et les changements histologiques dans le foie. Cependant, ces associations sont d'observation avec de nombreux facteurs de confusion potentielle.

L'événement moléculaire responsable de liaison entre les anticancéreux (fluorouracile, l'irinotécan, l'oxaliplatine, cis-platine, lapatinib ...) avec lésion hépatique sont pas clairement définis, mais ils peuvent être déduites de l'étude d'autres maladies qui causent des changements histologiques similaires. Parce que les patients sont généralement traités avec une combinaison de médicaments systémiques donc la toxicité synergique est probable.

Il existe deux grandes catégories de chimiothérapie induites lésion hépatique:

- Maladie non alcoolique du foie gras (associé à l'utilisation de Fluoruracile et l'irinotécan).
- Blessure sinusoidale (associé à l'utilisation de l'oxaliplatine) (*Chun Y.S et al,2009*).

1. Le foie

Le foie représente l'organe interne le plus volumineux du corps humain et pèse en moyenne 1.5 kg chez l'adulte (2 à 5% du poids corporel). Chez le rat, il se caractérise par un poids moyen de 16 g, soit 4% de la masse corporelle totale. D'aspect rouge-brunâtre et de forme ovoïde, le foie se situe du côté supérieur droit de la cavité abdominale, entre le diaphragme et l'estomac, et s'avère responsable de plusieurs fonctions physiologiques vitales (*Meeks et al, 1991; Thomson et Shaffer, 2005*).

2. Histologie du foie

2.1. Organisation structurelle

L'organisation structurelle du foie témoigne de sa fonction primordiale qui est de servir de gardien de l'homéostasie corporelle. Le foie est localisé entre le tractus digestif et le reste de l'organisme. À cause de cette situation privilégiée, il reçoit et gère la plupart des nutriments et des substances nocives provenant du métabolisme cellulaire et de circulation (*Meeks et al, 1991*).

Chez l'humain, le foie est formé de deux lobes principaux, le droit et le gauche, ainsi que de deux petits lobes, à savoir, le lobe caudé à la face postérieure, et le lobe carré à la face inférieure. Toutefois, chez de nombreux animaux, par exemple le rat, le foie présente une lobation plus accentuée (*Thomson et Shaffer, 2000*). Ces lobes sont enveloppés d'une membrane fibreuse constituée de tissu conjonctif dense, la capsule de Glisson, et chaque lobe se subdivise lui-même en un grand nombre d'unités fonctionnelles appelées lobules (Figure 10) (*Thomson et Shaffer, 2000*). De forme hexagonale, le lobule hépatique est centré par une veinule hépatique terminale centrale ou veine Centro-lobulaire, et limité par 4 ou 5 espaces portes (espaces de Kiernan) formés de tissu conjonctif fibreux et irrigués par la veine porte et l'artère hépatique (*Meeks et al, 1991*). Il comprend par ailleurs trois éléments:

Les travées cellulaires ou travées de Remak, les capillaires sinusoides ou radiés, et les canalicules biliaires qui aboutissent au canal biliaire de l'espace porte (Figure 10) (*Meeks et al, 1991*). De plus, une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un canal biliaire forment ensemble une triade portale (Figure 10) (*Meeks et al, 1991*).

Le lobule hépatique correspond à l'unité structurale du foie, c'est-à-dire aux travées dont les sinusoides se drainent dans la veine centro-lobulaire. Toutefois, deux autres concepts, davantage adaptés à la physiologie et à la pathologie, ont été développés pour définir la subdivision de cet organe (*Meeks et al, 1991*). En particulier, l'acinus de Rappaport, qui est de forme losangique, est cloisonné par les veines centro-lobulaires de deux lobules contigus et par les angles de jonction de ces derniers, dont l'un s'avère portal et l'autre non portal; il constitue l'unité artérielle car centrée sur une branche de l'artère hépatique. L'acinus se divise en trois zones définies selon la distance, les séparant des vaisseaux nourriciers, donc selon le degré d'oxygénation. La zone la mieux oxygénée est appelée zone périportale (zone 1), alors que la moins oxygénée correspond à la zone centro-lobulaire (zone 3). La région de transition entre les zones 1 et 3 se nomme zone médiolobulaire ou intermédiaire (*Meeks et al., 1991*).

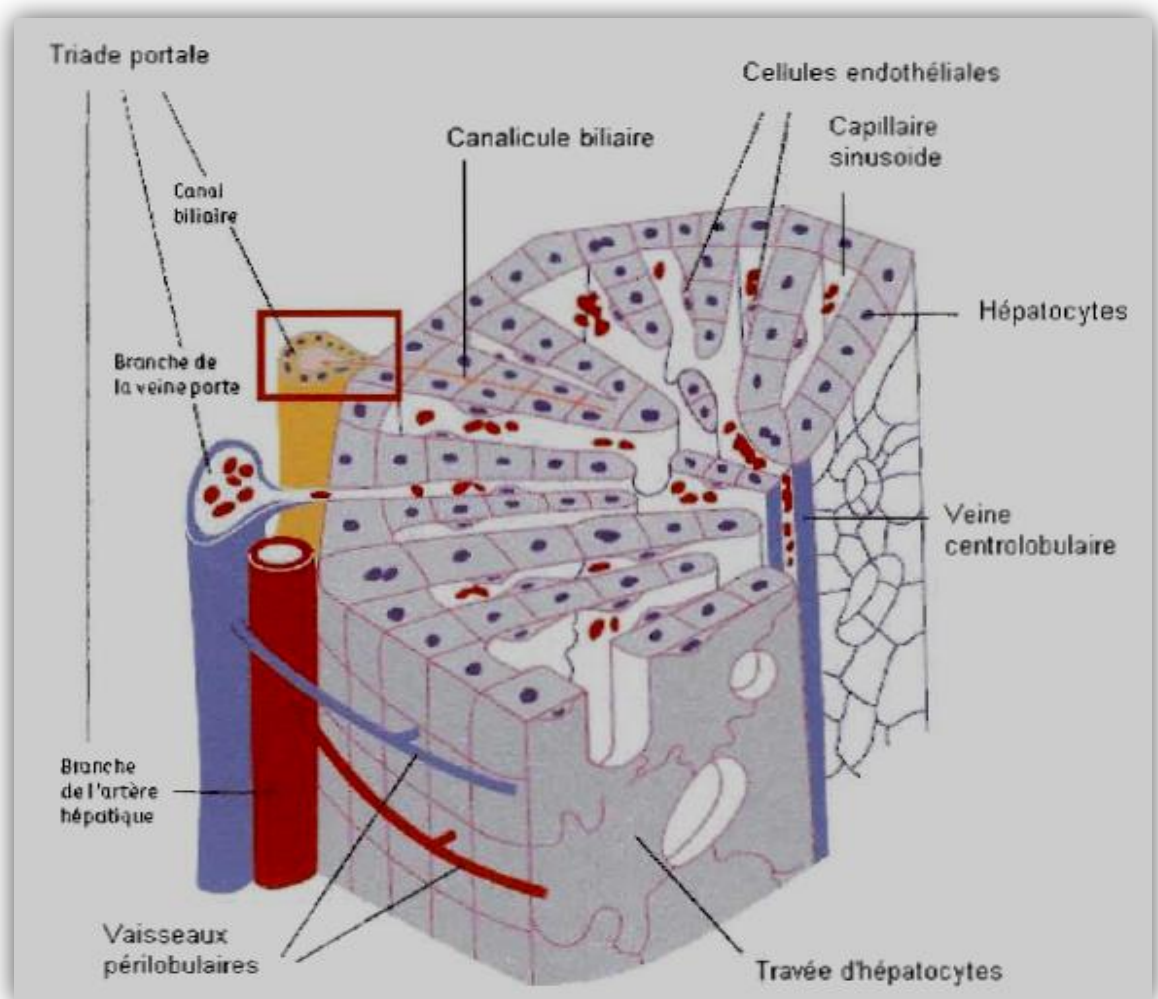


Figure 10: Aspect tridimensionnel du lobule hépatique (*Meeks et al, 1991*).

2.2. Cellules composant le foie

❖ Cellules parenchymateuses : Les hépatocytes.

Les cellules parenchymateuses, ou hépatocytes, sont les plus nombreuses du foie; elles constituent chez le rat 60% de l'ensemble des cellules de l'organe et environ 80% du volume hépatique (*Blouin et al, 1977; Meeks et al, 1991*). Il s'agit de cellules épithéliales polygonales de grande taille, organisées en travées anastomosées irrégulières et unicellulaires rayonnantes autour d'une veine centrale. Également, elles sont associées les unes aux autres par des jonctions lacunaires et séparées par les capillaires sinusoides (*Meeks et al, 1991*).

Par ailleurs, les hépatocytes possèdent un noyau central, rond et volumineux, et certains sont binucléés, voire polynucléés (*Meeks et al, 1991*). Également, leur cytoplasme est de type éosinophile granuleux puisque très riche en mitochondries et organites intracellulaires (ex.: appareil de Golgi et les réticulum endoplasmiques lisse et rugueux). Cette abondance en organites cytoplasmiques reflète une importante activité métabolique, ce qui explique d'ailleurs que ce type cellulaire en particulier ait été choisi comme modèle pour notre étude: les hépatocytes représentent le centre fonctionnel du foie (*Meeks et al, 1991; Berry et Edwards, 2000*).

❖ Cellules non parenchymateuses

Bien que le foie s'avère composé majoritairement de cellules parenchymateuses, la paroi des capillaires sinusoides comprend 4 autres types cellulaires : les cellules endothéliales, les cellules de Küpffer, les cellules de Ito et les cellules de Pit (Figure 11) (*Meeks et al, 1991; Kmiec, 2001*). Ensemble, ces cellules non parenchymateuses représentent environ 40 % de la totalité des cellules du foie mais n'occupent que 6.3 % du volume hépatique total (*Meeks et al, 1991; Kmiec, 2001; Thomson et Shaffer, 2005*).

• Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides

Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides (Figure 11) diffèrent de celles des autres endothéliums vasculaires de l'organisme car elles ne possèdent pas de membrane basale et sont fenêtrées; cette porosité permet aux hépatocytes d'accéder facilement aux nutriments et macromolécules plasmatiques (*Meeks et al, 1991; Thomson et Shaffer, 2000*). De plus, ces

cellules jouent un rôle dans le métabolisme des lipoprotéines et s'avèrent impliquées dans l'endocytose de molécules et de particules (*Meeks et al, 1991; Thomson et Shaffer, 2005*).

- **Les cellules de Küpffer**

Situées à la surface luminale des cellules endothéliales, les cellules de Küpffer (Figure 11) sont des macrophages tissulaires qui, principalement, phagocytent les particules étrangères et les hématies usées ou anormales et éliminent certaines bactéries, les endotoxines et d'autres substances nocives (*Meeks et al, 1991; Thomson et Shaffer, 2005*).

- **Les cellules de Ito**

De forme étoilée, les cellules de Ito (Figure 11) sont périsinusoïdales puisque localisées dans l'espace de Disse, qui sépare les sinusoides des hépatocytes. Riches en graisses, elles jouent un rôle dans le métabolisme et l'emmagasinage de la vitamine A et la synthèse de molécules de la matrice extracellulaire (ex. : collagène).

- **Les cellules de Pit**

Situées dans la lumière des capillaires, les cellules de Pit sont les moins nombreuses de la paroi sinusoidale. Il s'agit de lymphocytes volumineux et granuleux agissant comme des cellules tueuses naturelles à activités antivirales et anti-tumorales (*Meeks et al., 1991; Thomson et Shaffer, 2005*).

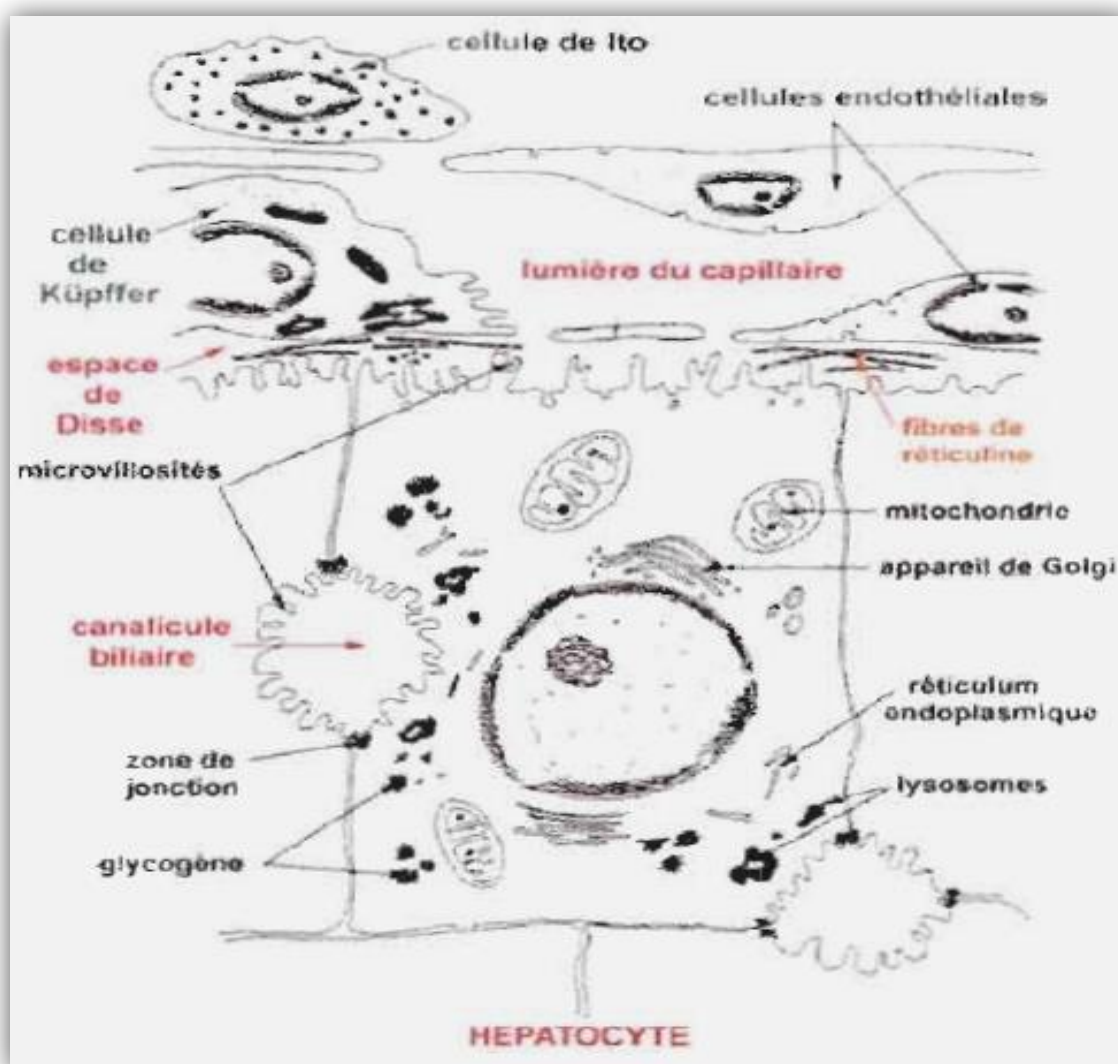


Figure 11 : Ultra-structure du parenchyme hépatique. La paroi des capillaires sinusoides contient 4 types de cellules non parenchymateuses, soit les cellules endothéliales, celles de Kupffer, de Pit (non représentées sur ce schéma) et de Ito (*Vacheret, 1999*).

3. Fonctions hépatiques

Le foie exerce plusieurs fonctions physiologiques (métaboliques, immunitaires, digestives et de biotransformation) essentielles au bon fonctionnement de l'organisme, et un dysfonctionnement de cet organe peut mener à la mortalité. La plupart s'avèrent prises en charge par les hépatocytes, mis à part les fonctions immunitaires, qui sont attribuées aux cellules de Pit et de Kupffer (*Meeks et al, 1991*).

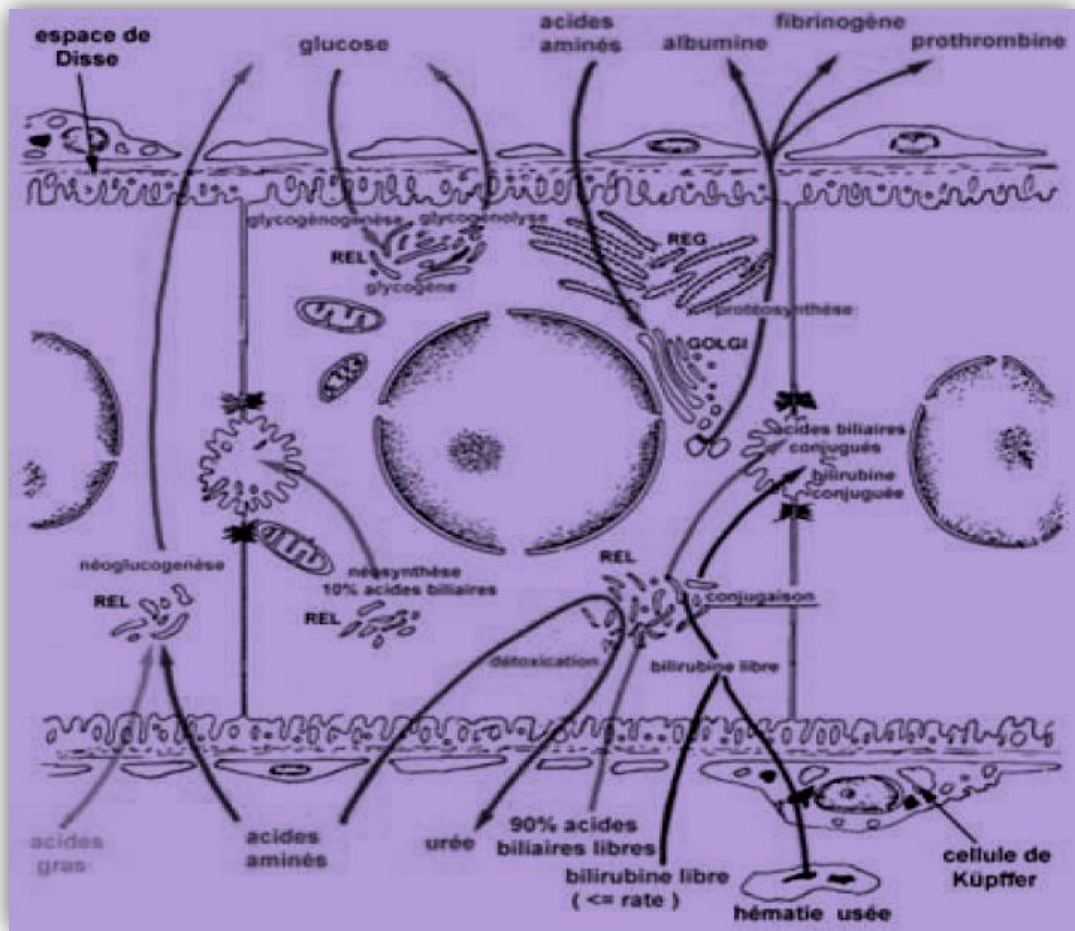


Figure 12: Les principes fonctions hépatique (Meeks et al, 1991).

3.1. Fonction biliaires des hépatocytes

Le foie est une glande digestive exocrine (Jones et Spring-Mills, 1984). Les hépatocytes élaborent et sécrètent la bile, liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eau, d'ions, d'acides et de sels biliaires, de cholestérol et de la bilirubine (pigment provenant surtout de la dégradation des hématies) (Jones et Spring-Mills, 1984; Jacquemin, 1998). Sécrétée de façon continue, la bile est emmagasinée et concentrée dans la vésicule biliaire en période de jeûne (Jones et Spring-Mills, 1984).

En réponse à un stimulus hormonal (libération de la cholécystokinine du petit intestin), elle se trouve évacuée de la vésicule biliaire puis acheminée vers le duodénum (Jones and Spring-Mills, 1984). Là, les acides et les sels biliaires participent à l'émulsification des lipides alimentaires et des vitamines liposolubles, facilitant ainsi leur digestion par les lipases pancréatiques et leur absorption (Meeks et al, 1991; Jacquemin, 1998).

3.2. Fonctions métaboliques des hépatocytes

- **Métabolisme glucidique**

Les hépatocytes jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides en assurant le maintien d'une glycémie normale. Pour cela, lorsque la concentration sanguine en glucose atteint un niveau trop élevé, celui-ci est converti en glycogène (glycogénèse) et emmagasiné dans les hépatocytes; quand, au contraire, cette concentration devient trop faible, les cellules hépatocytaires dégradent en glucose les réserves intra-hépatiques de glycogène (glycogénolyse) (*Thomson et Shaffer, 2000*). Également, les hépatocytes peuvent synthétiser le glycogène à partir des lipides ou des protides (néoglycogénèse), et convertir en glucose différentes substances non glucidiques telles que des acides aminés (gluconéogénèse) (*Thomson et Shaffer, 2000*).

- **Métabolisme lipidique**

Les hépatocytes se montrent très actives dans le métabolisme des lipides. Elles captent ainsi les acides gras et les estérifient en triglycérides qu'elles emmagasinent, et synthétisent du cholestérol, des phospholipides et des lipoprotéines plasmatiques (*Thomson et Shaffer, 2005*). Ces dernières s'avèrent composées des lipides ainsi que d'apolipoprotéines (*Corvilain et al., 1997; Thomson et Shaffer, 2005*). Les hépatocytes servent, de plus, de lieu d'emmagasinage des vitamines et d'oligo-éléments (ex. : fer, cuivre), et sont impliquées dans le métabolisme de certaines hormones (*Marieb, 1999*).

- **Métabolisme protéique**

À partir des acides aminés puisés dans les capillaires, les hépatocytes synthétisent de façon continue la plupart des protéines du plasma sanguin, y compris l'albumine et la majorité des globulines autres que les gammaglobulines (*Thomson et Shaffer, 2005*). L'albumine est une protéine sérique synthétisée exclusivement par les hépatocytes, et il s'agit de la plus abondante du système sanguin (*Carter et Ho, 1994; Thomson et Shaffer, 2000*). Quant aux globulines, elles comprennent des facteurs de coagulation dépendants (prothrombine ou facteur II, facteurs VII, IX et X) ou indépendants (facteur V) de la vitamine K. Le foie s'avère de plus le siège du catabolisme des acides aminés en urée. Durant ce processus, appelé cycle de l'urée, l'ammoniaque, produit du métabolisme de l'azote et possible neurotoxine, est utilisé et par conséquent détoxiqué (*Thomson et Shaffer, 2005*).

3.3. Fonction de biotransformation des hépatocytes

Les hépatocytes s'avèrent responsables de la biotransformation des composés potentiellement toxiques en composés non toxiques, excrétés dans les sécrétions biliaires et l'urine. C'est en fait principalement le système enzymatique monooxygénase du cytochrome P450 qui permet la conversion des xénobiotiques, c'est-à-dire, de toutes les substances naturelles ou artificielles de faible poids moléculaire étrangères à l'organisme (médicaments, produits de l'alimentation, substances polluantes de l'environnement) et souvent hydrophobes, en composés hydrosolubles facilement éliminés, le métabolisme des xénobiotiques sera expliqué de façon plus détaillée dans le chapitre qui suit (*Jones et Spring M, 1984 ; Meeks et al , 1991*).

4. Relation Chimiothérapie et lésion hépatique

4.1. La maladie Stéatose hépatique non alcoolique

L'épidémie de l'obésité, la résistance à l'insuline et du syndrome métabolique a conduit à une prévalence accrue de Stéatose hépatique non alcoolique, qui affecte 10 à 24% de la population générale et de 58 à 74% des personnes avec une indice du masse corporelle (IMC) de 30 kg / m² ou plus (*Angulo P, 2002*).

La maladie comprend une gamme d'états-de fade pathologiques, stéatose non-progressive de la stéatohépatite caractérisée par une inflammation et des lésions des hépatocytes qui peut évoluer de carcinome hépatocellulaire et de cirrhose.

Stéatose est classée comme :

- Légère lorsque moins de 30% sont des hépatocytes touchées par une infiltration graisseuse.
- Modérée avec 30-60% des hépatocytes touchées par une infiltration graisseuse.
- Sévère avec plus de 60% des hépatocytes touchées par une infiltration graisseuse.

Des maladies telles que la résistance à l'insuline conduisent à un excès d'acides gras dans les hépatocytes, ce qui entraîne l'oxydation des acides gras dans les mitochondries et de la production (ROS) (*Angulo P, 2002*).

Hépatocytes stéatosiques sont plus sensibles à des blessures, (telles que la toxicité de la chimiothérapie) ce qui conduit à autre génération de ROS mitochondriale et direct dommages aux mitochondries.

Avec la capacité d'oxydation des mitochondries altérées, les systèmes extra mitochondriaux d'oxydation d'acides gras sont activés dans les microsomes et les peroxysomes, conduisant à la production de plus de ROS.

4.1.1. Stéatose et Fluoruracile

Preuve radiographique de stéatose est vu dans 30-47% des patients traités avec l'association causal fluorouracil. Entre fluorouracile et de stéatose hépatique n'est pas (*Zorzi D et al, 2007*), et des mécanismes possibles par lesquels la puissance fluorouracile cause de stéatose sont mal compris.

Le Fluorouracile est associé à l'effondrement de la membrane mitochondriale et une réduction du potentiel de membrane cela pourrait nuire à l'oxydation des acides gras et de conduire par la suite à l'accumulation des ROS à l'intérieur des hépatocytes (Figure 13).

L'accumulation de ROS dans les hépatocytes provoque la peroxydation des lipides des membranes des cellules, l'induction de cytokines pro-inflammatoires, et l'expression du Fas-ligand récepteurs causant la mort fratricide des cellules. Aussi bien que la mort cellulaire, la peroxydation lipidique résulte de la membrane cellulaire dans l'activation des cellules étoilées, la synthèse du collagène subséquente et la fibrose et la génération de plus ROS.

Le Fluorouracile est également associée à la génération de ROS par les enzymes microsomales du cytochrome P450. En outre, le fluorouracile est métabolisé en métabolites tels que fluoro- β -alanine, qui pourraient diminuer la capacité des hépatocytes à métaboliser des substances comme les médicaments et les lipides.

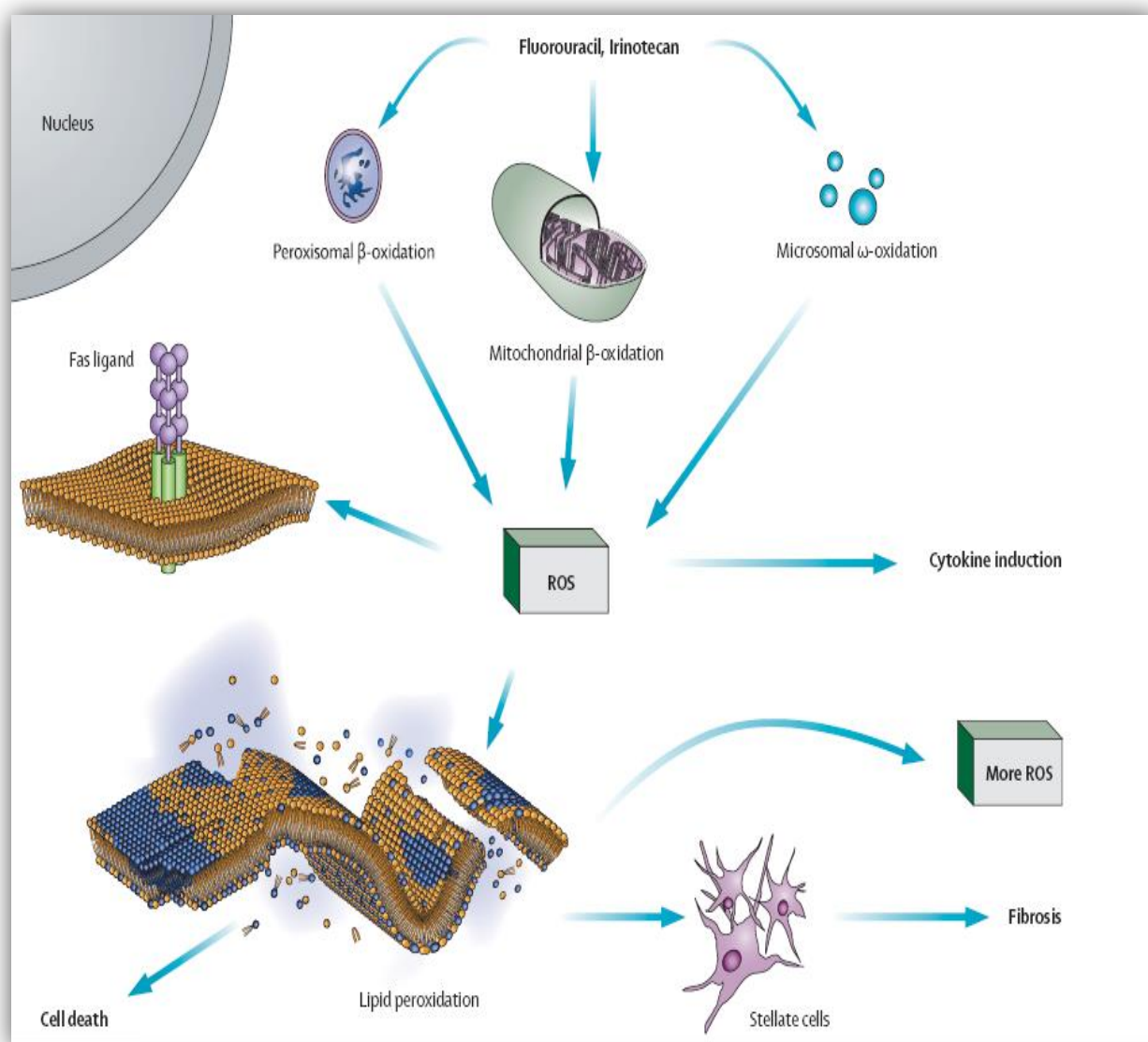


Figure 13 : Mécanismes de lésions hépatiques (*Chun Y.S et al,2009*).

Les médicaments cytotoxiques altèrent l'oxydation mitochondriale conduisant à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'expression du récepteur Fas ligand mort, et l'induction de cytokines. Résultats de la peroxydation des lipides dans la mort cellulaire, l'activation des cellules étoilées, et la fibrose.

4.2.2. Stéatohépatite et de l'irinotécan

Dans la plus grande étude du foie associée à une blessure de chimiothérapie, l'irinotécan a été associée au développement de stéatohépatite dans (12%) des patients avec un IMC moins de 25 kg / m² et (25%) avec un IMC de 25 kg / m² ou plus. L'association entre la stéatohépatite et l'irinotécan a été confirmée dans d'autres études (*Zorzi D et al 2007*) in (*Chun Y.S et al,2009*).

Comme fluorouracile, une base moléculaire pour l'association entre irinotécan et stéatohépatite n'est pas bien définie.

Résultats des études d'autres médicaments qui causent la stéatohépatite, ces que l'amiodarone et le tamoxifène, montrer que les agents avec fractions lipophiles traversent la membrane mitochondriale, atteindre des concentrations élevées intra-mitochondriales, et inhibent l'oxydation mitochondriale et le transfert d'électrons le long de la chaîne respiratoire, résultant de la production d'ROS (Vauthey J.N et al, 2006 ; Pessayre D et al, 2001) in (Chun Y.S et al,2009).

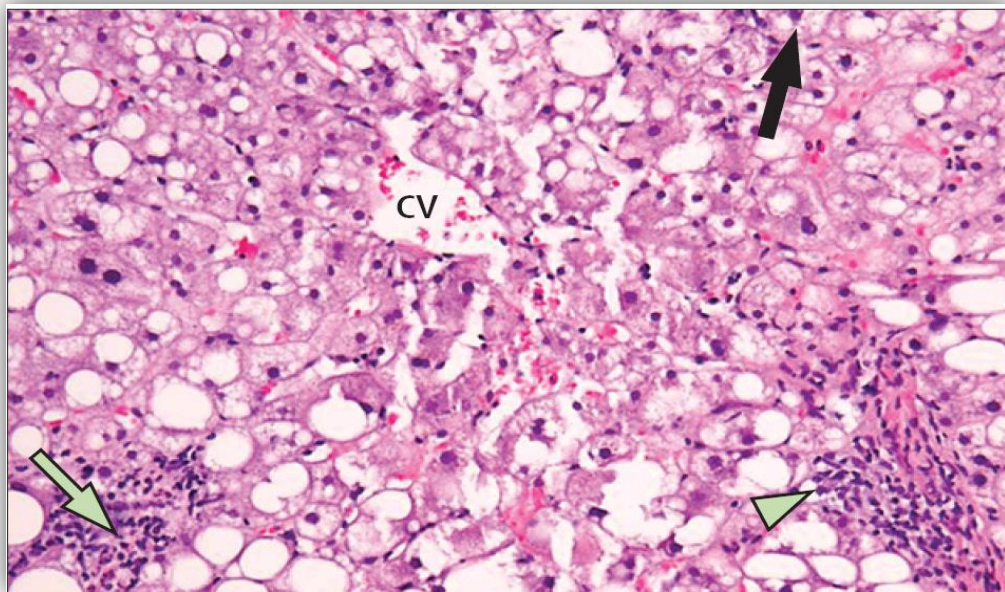


Figure 14: stéatohépatite (Chun Y.S et al,2009).

Stéatose modérée (40-50% des hépatocytes), la dégénérescence des hépatocytes-montgolfière (flèche noire), l'inflammation lobulaire (flèche verte), et l'inflammation portail (vert tête de flèche). CV = veine centrale. Colorées à l'hématoxyline et de l'éosine, grossissement $\times 200$.

4.2. Blessures sinusoïdale hépatique

Gammes de blessures sinusoïdales et dilatation sinusoïdale, également appelée maladie veino-occlusive, des blessure pour les cellules endothéliales qui tapissent les sinusoïdes, l'événement initial conduit à une subintimal épaissement et extravasation des érythrocytes dans l'espace sous-endothélial espace disse (espace péri-sinusoïdale). Les cellules endothéliales et les érythrocytes sinusoïdales sont emboisent dans sinusoïdes et bloquent l'écoulement veineux, résultant de la congestion hépatique et dilatation sinusoïdale. À des stades ultérieurs, une

réaction fibrotique dans les sinusoides peut conduire à l'effacement des veinules centrales, conduisant à un syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique.

Syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique était à l'origine décrit en Jamaïque, chez les buveurs de thé contenant des alcaloïdes de pyrrolizidine .

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques forment une classe d'alcaloïdes et de métabolites secondaires, caractérisées par une structure pyrrolizidine formée de deux cycles pyrroles(Il a été montré chez le rat que des alcaloïdes pyrrolizidiniques comme :

les rétorsine, senkirkine, monocrotaline, lasiocarpine et symphytine et plusieurs pouvaient provoquer des tumeurs hépatiques lorsqu'ils sont administrés régulièrement par voie orale) .

Monocrotaline est un pyrrolizidine alcaloïde utilisé pour induire un syndrome d'obstruction sinusoidale du foie chez les animaux (Figure 15). Monocrotaline épuise glutathion et augmentation de la production de ROS, entraînant un stress oxydatif qui contribue au développement d'un syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique.

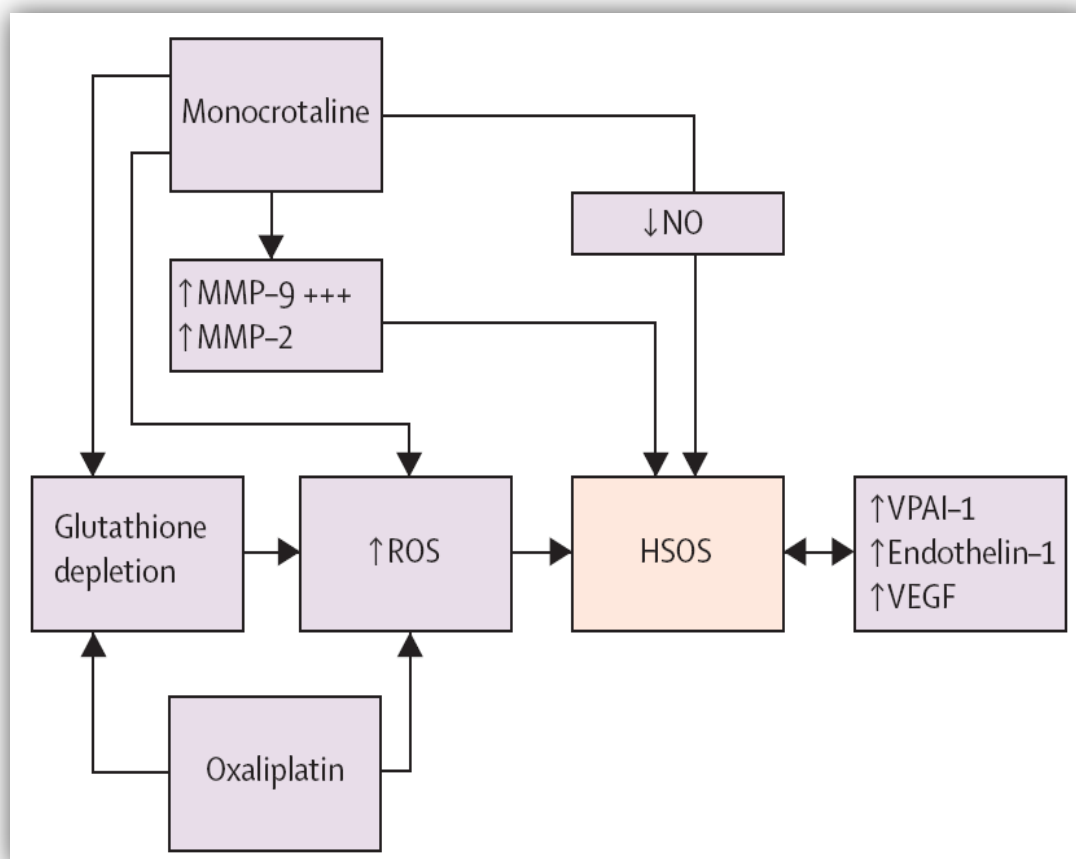


Figure 15 : Les mécanismes possibles de blessures sinusoidales (*Chun Y.S et al,2009*).

Monocrotaline syndrome induite hépatique d'obstruction sinusoidale (SOS) par les concentrations de régulation positive des métalloprotéinases de matrice (MMP), ce qui diminue de l'oxyde nitrique (NO), et le glutathion. L'activateur du plasminogène-1 (PAI-1), endothéline-1, et le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) sont surexprimés.

4.2.1. Blessures sinusoidale et l'oxaliplatine

Dans une étude réalisée par Rubbia-Brandt et ses collègues, 78% des patients traités par oxaliplatine ont montré dilatation sinusoidale; classé comme légère, modérée ou sévère, selon à l'étendue de la participation lobulaire (Figure 16).

Une association entre l'oxaliplatine et de blessures sinusoidale a été confirmée dans d'autres études, dans lesquelles l'incidence des blessures sinusoidale chez les patients traités avec des gammes d'oxaliplatine de 19% à 52% (*Vauthey J.N et al, 2006; Aloia T, Sebah M et al, 2006*). *in* (*Chun Y.S et al, 2009*).

Les causes moléculaires de l'oxaliplatine associés blessures sinusoidale des êtres humains pourrait être semblables à celles de syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique induite par la monocrotaline chez les rongeurs.

L'oxaliplatine et d'autres composés du platine conduisent à la production de ROS et pourraient donner lieu à une déplétion de glutathion à partir des cellules endothéliales sinusoidales conduisant à une dépolymérisation de l'actine dans les cellules endothéliales sinusoidales, ce qui pourrait réguler à la hausse les métallo-protéinases matricielles (MMP) de MMP-9 et MMP-2.

L'augmentation de l'activité de MMP-9 entraîne le détachement des cellules endothéliales à partir de l'espace de Disse et embolisation dans les sinusoides. En outre, la monocrotaline diminue la concentration d'oxyde nitrique dans les veines hépatiques, qui régule à la hausse de l'activité de MMP-9 et contribue au développement d'un syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique (*Fernandez. M et al, 2007 ; Smith L.H et al, 2006*). *in* (*Chun Y.S et al, 2009*).

Le syndrome d'obstruction sinusoidale du foie est le plus souvent associé à une chimiothérapie à haute dose et la transplantation de cellules souches et de ses symptômes comprennent une hépatomégalie, ascite, et la jaunisse. Les patients atteints de maladie veino-occlusive ont des concentrations élevées d'endothéline-1, facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), et l'activateur du plasminogène-1 (Figure 15)

(*Deleve L.D et al, 2002 ; Fernandez. M et al, 2007*).

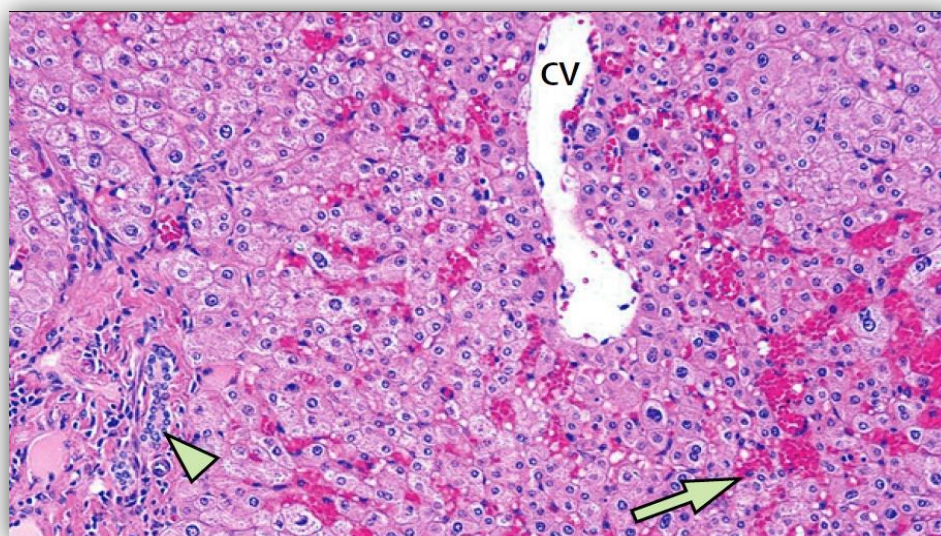


Figure 16: blessures sinusoidale graves par la congestion et la dilatation sinusoidale (flèche) dans les zones de métabolisme hépatique 1(pointe de flèche) 2 et 3. CV = veine centrale. Coloration à l'hématoxyline et de l'éosine, grossissement $\times 200$ (*Chun Y.S et al,2009*).

4.3. Hépatotoxicité du cis-platine

Cisplatine (cis-diamminedichloroplatinum) est un médicament anticancéreux à base de platine les plus efficaces largement utilisé dans le traitement de cancers, y compris des testicules, de la vessie, de l'ovaire, du poumon et les cancers du cou (*Rosenberg B, 1985*).

Des études récentes ont constaté que l'hépatotoxicité est une autre importante effet de côté limitant la dose chimiothérapie (*Lu Y et al,2006 ; Naqshbandi A et al, 2012*). Cependant, peu d'enquêtes sont disponibles sur l'hépatotoxicité induite par le cisplatine, et son mécanisme sous-jacent reste incertaine. Lu et Cederbaum (*Lu Y et al, 2006*) ont rapporté que l'hépatotoxicité induite par le cisplatine est renforcée par l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et le stress oxydatif.

Le mécanisme possible de cet effet secondaire peut se faire par la production de ROS, par exemple, l'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), radical hydroxyle ($-OH$), etc., qui peuvent interagir avec l'ADN, des protéines et des lipides (*Khan R et al, 2012*).

Les résultats de certains chercheurs ont indiqué que Une dose unique de cisplatine (5mg/kg) a entraîné une hépatotoxicité importante comme le montrent une augmentation significative des

taux sériques d'ALAT et l'augmentation de foie stress oxydatif et de l'accumulation de neutrophiles.

Le stress oxydatif indique une situation d'un déséquilibre notable entre la production et piègeurs de ROS. Cela peut se produire en raison d'une surproduction de radicaux libres ou plusieurs par la diminution des défenses anti-oxydantes (*Halliwell B, 2006*). Il est bien établi que ROS cause la peroxydation lipidique membranaire, l'oxydation de protéines cellulaires et des lésions dans l'hélice d'ADN dans les cellules viables.

La présente étude expérimentale a démontré que le cisplatine a conduit à un stress oxydatif dans le tissu hépatique comme en témoigne une hausse significative des taux de MDA. MDA, un produit de la peroxydation lipidique, est spécifiquement libéré à la suite des effets toxiques des radicaux d'oxygène actif, qui détruisent les acides gras insaturés dans la membrane cellulaire. En outre, la décomposition des lipides peroxydés donne une grande variété de produits finis, y compris MDA (*Parlakpınar H, 2003*). cisplatine est, au moins, liées à l'apoptose des tissus du foie (*Parlakpınar H et al, 2005*).

❖ L'effet préventif du Molsidomine a l'hépatotoxicité induite par le cisplatine

La Molsidomine est un antiangoreux, dénué d'effets déprimeurs sur la contractilité, la conduction et la fréquence cardiaque. Certains chercheurs ont établi que MOL exerce des effets bénéfiques sur les hépatocytes et réduit l'apoptose des hépatocytes et améliore la survie des hépatocytes et la fibrose hépatique dans le parenchyme hépatique (*Ding J.W, 2004*).

Dans des études expérimental sur les rats, le traitement par le cisplatine a conduit à une augmentation significative de la production de MDA et de la MPO par rapport au groupe témoin dans les extraits de tissus du foie. MOL traitement avec un traitement au cisplatine a conduit à une réduction significative du stress oxydatif induit par le cisplatine dans le foie de rat (*Parlakpınar H et al, 2005*).

Les effets bénéfiques de MOL peuvent être liés à la réduction de infiltration de neutrophiles (*Chander et al*) Aussi MOL est un donneur de NO et il est bien connu que le NO empêche l'adhérence des neutrophiles et la production de ROS par inhibition de l'activation des leucocytes (*Sato E et al, 2000*). Une des explications possibles est que MOL peut directement éliminer les radicaux libres d'oxygène ou directement augmenter les activités des enzymes antioxydantes et d'empêcher l'inhibition de ces enzymes.

4.4. Hépatotoxicité de lapatinib

La toxicité hépatique de lapatinib a été prouvée par Umut Demirci et ses collègues dans une étude expérimentale sur les rats. L'étude de Umut Demirci et ses collègues est la première à évaluer les caractéristiques biochimique et histopathologique de toxicité hépatique du lapatinib (*Demirci U et al, 2012*)

❖ Contexte de l'expérience

- Vingt rats (Wistar albinos) ont été attribués en trois groupes: toxicité expérimentale a été induite avec le lapatinib (10 mg / kg) administrée pendant 28 jours (groupe 1), 42 jours (Groupe 2) par voie orale en une dose unique par gavage.
- Le groupe témoin n'a reçu que de l'eau stérile.
- les rats ont été anesthésiés dans des conditions stériles avec 50 mg / kg de kétamine et 5 mg / kg de chlorhydrate de xylazine.
- Récupérations des échantillons de sang et de tissus sur le 28 et 42e jours, respectivement.
- Tranches sectionnés ont été colorées avec de l'hématoxyline et de l'éosine (H & E), et chaque section a été analysé à 40 · et 100 · grossissement.
- La fonction hépatique a été évaluée par les niveaux de l'aspartate aminotransférase (AST), Alanine Aminotransférase (ALT), bilirubine totale, la bilirubine directe, de l'albumine et de la phosphatase alcaline (ALP), lactate déshydrogénase (LDH), gamma glutamyl transférase (GGT).

❖ Résultats

Les données ont été exprimées en médianes (minimum-maximum) des valeurs.

Les comparaisons étaient entre trois groupes d'étude (groupe de contrôle [reçu aucun médicament], Groupe 1 [lapatinib reçu pendant 28 jours], et Groupe 2 [lapatinib reçu pendant 42 jours]) Répartition des résultats par critères de groupe et de dispersion étude sont résumés dans le tableaux 07 :

Tableau 07 : Valeurs médianes des tests de la fonction hépatique dans les groupes d'étude
(Demirci U et al, 2012)

Median (minimum-maximum)	Control	Group 1	Group 2
AST (U/L)	93.5 (80-117)	103 (78-129)	106 (90-187)
ALT (U/L)	42.5 (40-48)	62.5 (46-89)	46 (38-49)
Albumin (g/dL)	3.25 (3-3.5)	3.75 (3.2-4)	3.5 (3.3-3.8)
T. bilirubin (mg/dL)	0.1 (0.1-0.1)	0.1 (0.1-0.1)	0.1 (0.1-0.1)
ALP (U/L)	149.5 (118-240)	154.5 (73-338)	104.5 (69-307)
GGT (U/L)	4 (4-17)	4 (4-4)	4 (4-4)
LDH (U/L)	654.5 (542-1093)	734.5 (278-1208)	618 (470-1140)

- Les sujets dans le groupe 1 et le groupe 2 avaient des niveaux significativement plus élevés d'alanine aminotransférase (ALT), l'albumine, triglycérides et lipoprotéine) par rapport avec le groupe témoin. Aucun des sujets dans les deux groupes expérimentaux ont montré histologie normal.
- Les pathologies détectées pendant les enquêtes histopathologique sont

Une dilatation sinusoidale, dégénérescence hydropique des hépatocytes, vacuolisation des hépatocytes à travers le portail zones, et une légère inflammation à la domination de cellules mononucléaires .

- Le groupe témoin a montré histologiques normales (Demirci U et al, 2012).

❖ Conclusion

Cette étude a démontré que le lapatinib entraîne la détérioration de profil lipidique et déclenche toxicité hépatique principalement blessures sinusoidale avec une élévation des taux de transaminases, surtout ALT.

❖ Conclusion

Le cancer est une maladie caractérisé par une prolifération cellulaire incontrôlée au sein d'un tissu normal dans l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases, pour ces raisons, le dépistage doit être le plus précoce possible.

Les traitements du cancer sont très différents d'un malade à l'autre en raison des différentes variétés de cancers, chaque variété pouvant être traitée a des stades différents. Aussi les traitements du cancer sont nombreux ; la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie...

Les médicaments anticancéreux sont des médicaments cytotoxiques, ces médicaments peuvent exercer des effets secondaires sur tout l'organisme (digestif, cutané, cardiaque...) Sont généralement administrés en tant que thérapie de combinaison et peuvent exercer des effets toxiques synergiques sur le foie. Les changements moléculaires provoqués par ces médicaments ne sont pas bien compris, mais les données actuelles indiquent un stress oxydatif causé par les ROS.

Pour certain malades l'association de deux ou trois techniques peut donner de meilleurs résultats que l'utilisation de la chimiothérapie seule, que l'on appel des traitements adjuvants, C'est-a-dire renforçant l'efficacité du premier traitement et aussi utilisé autre médicament dans le but de protéger les cellules saines par exemple l'administration du Molsidomin avec le traitement par cisplatine.

❖ Résumé

Les médicaments de la chimiothérapie cytotoxique permettent d'inhiber la prolifération des cellules tumorales. Les modes d'action varient selon les types des médicaments en empêchant la multiplication des cellules cancéreuses.

La toxicité des anticancéreux est particulière parce que leur efficacité est liée à leur toxicité sur les cellules humaines en cours de multiplication, or il n'y a pas que les cellules tumorales qui se divisent, il y a également les cellules normales dans notre organisme. La chimiothérapie est toxique pour les cellules saines de l'être humain, ce qui explique de nombreux effets secondaires, l'utilisation de ces médicaments est limitée en raison de ses effets secondaires toxiques communs comme les Nausées, vomissement, anémie, mucite, réactions allergiques, et des effets spécifiques tels que cardiopathie, neuropathies, néphropathie et des hépatopathies.

Des études ont constaté que l'hépatotoxicité est un effet important relié à l'utilisation de la chimiothérapie, des essais cliniques ont démontré la manifestation d'événements défavorables hépatiques avec l'utilisation des anticancéreux, peu d'enquêtes sont disponibles sur l'hépatotoxicité induite par les anticancéreux et son mécanisme sous-jacent reste incertain. Les chercheurs ont rapporté que l'hépatotoxicité induite par les anticancéreux est renforcée par l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et le stress oxydatif, le stress oxydatif indique une situation d'un déséquilibre notable entre la production et piégeurs de ROS, cela peut se produire en raison d'une surproduction de radicaux libres ou plusieurs par la diminution des défenses anti-oxydantes. Il est bien établi que ROS cause la peroxydation lipidique membranaire, l'effondrement de la membrane mitochondriale, l'oxydation de protéines cellulaires et des lésions dans l'hélice d'ADN dans les cellules viables, se qui entraîne des états pathologiques tel que la stéatose hépatique, des blessures sinusoïdales et la fibrose.

Les mots clés : Anticancéreux, Antimétabolites, Agents intercalants, Antimitotique, Méthotrexate, Fluorouracile, Cisplatine , Effets secondaire, Le foie, Hépatotoxicité.

Abstract

Drug cytotoxic chemotherapy allow to inhibiting the proliferation of tumor cells. The mechanisms vary depending on the types of drugs, to prevent the proliferation of cancer cells.

The toxicity of anticancer is particularly because efficacy and toxicity related to human cells undergoing multiplication, but it's not just the tumor cells that divide, There are also the normal cells in our body. Chemotherapy is toxic to healthy cells of the human being, which explains many side effects, the use of these drugs is limited due to its common toxic side effects such as nausea, vomiting, anemia, mucositis, allergic reactions , and special effects such as heart disease, neuropathy, nephropathy and liver diseases.

Studies have found that liver toxicity is an important fact related to the use of chemotherapy, clinical trials demonstrated the expression of hepatic adverse events with the use of anticancer, few surveys are available on the hepatotoxicity induced by anti-cancer and its underlying mechanism remains unclear. The researchers reported that the hepatotoxicity induced by anti-cancer is enhanced by the increased production of reactive oxygen species (ROS) and oxidative stress. Oxidative stress refers to a situation of a significant imbalance between production and ROS scavengers. This can occur due to an overproduction of free radicals or more by decreased antioxidant defenses. It is well established that ROS causes the membrane lipid peroxidation, the collapse of the mitochondrial membrane, oxidation of cellular proteins and lesions in the DNA helix in viable cells, which leads to pathological states such as steatosis, sinusoidal injury and hepatic fibrosis.

Keywords: Anticancer, Antimetabolites, Intercalating agents, Antimitotic, Methotrexate, Fluorouracil, Cisplatin, Secondary effects, Liver, Hepatotoxicity.

الملخص

يهدف استعمال العلاج الكيميائي إلى منع الخلايا السرطانية من التكاثر، توجد عدة أصناف من مضادات السرطان لها أساليب عمل مختلفة لمنع تكاثر الخلايا السرطانية.

إن المواضع المستهدفة للعلاج الكيميائي لا تكون على مستوى الخلايا السرطانية فحسب ، فالعلاجات تكون عدوانية حتى على الخلايا السليمة و ذلك ما يفسر ظهور العديد من الآثار الجانبية ، استخدام هذه الأدوية أصبح محدودا نظرا لآثارها الجانبية السامة المشتركة مثل الغثيان، والتقيؤ، وفقر الدم، التهاب الغشاء المخاطي ، وأمراض الحساسية، و آثارها الجانبية الخاصة مثل أمراض القلب واعتلال الأعصاب، اعتلال الكلية وأمراض الكبد.

أثبتت الدراسات أن سمية الكبد هو أثر هام يتعلق باستخدام العلاج الكيميائي. أظهرت التجارب المخبرية عن وجود أحداث سلبية تقع على مستوى الكبد عند استخدام مضادات السرطان، تتوفر تحقيقات قليلة بالنسبة للسمية الكبدية التي تسببها مضادات السرطان وتبقى الآلية التي تقوم عليها السمية غير واضحة. وأفاد الباحثون أن السمية الكبدية لمضادات السرطان معززة بزيادة إنتاج الجذور الحرة و الأكسدة. تشير الأكسدة إلى حالة من عدم التوازن الكبير بين إنتاج ومحاربة الجذور الحرة، يمكن أن يحدث هذا بسبب الإفراط في إنتاج الجذور الحرة أو انخفاض في الدفاعات المضادة للأكسدة ومن الثابت أن الجذور الحرة تسبب الأكسدة الذهنية للأغشية ، انهيار غشاء الميتوكوندريا، أكسدة البروتينات الخلوية وتخريب في الأحماض النووية للخلايا الحية، و هذا الأمر الذي قد يؤدي إلى حالات مرضية مثل الكبد الذهني إصابة الجيوب الكبدية و التليف.

الكلمات المفتاحية :

مضادات السرطان، سمية الدواء، الكبد، السمية الكبدية.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- « Atomic weights of the éléments », sur www.chem.qmul.ac.uk, 2007 .
- **Alberts B, Bray D, Lewis G , Raff M , Roberts K et Watson J.D.** Biologie moléculaire de la cellule Flammarion Médecine Science. Paris,1998; p1146
- **Angulo P, Engl N, Med J.** Nonalcoholic fatty liver disease, 2002
- **Basu A, Teicher B.A, Hacker M.P, Hamer D.H et Lazo J.S,**Over expression of metallothionein confers resistance to anticancer drugs science,1988;p1813-1815
- **Bathia S, Meadows A.T,** Long-term Follow-up of childhood cancer survivors :future directions for clinical care and research. Pediatre Blood cancer,2006;p46:119-21
- **Belin E,** hématologie clinique et biologique,1998;p372
- **Bergeron A, Rea D, Levy V et al.** Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia : a case series , Am J Respir Crit Care Med, 2007
- **Berry M.N, Edwards A.M,** The hepatocyte .Review pays-bas: kluwer academic publishers, 2000.. p. 391-410.
- **Blouin A, Bolender R. P,Weibel E.R,** JCB vol.72 n^o.2 441-455, The Rockefeller University 1977//Press, doi: 10.1083.
- **Boneschi M.F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G,**«Mitoxantrone for multiplesclerosis », Cochrane Database Syst Rev, 2013, vol,n^o 5.
- **Brown K.M, Brems J.J, Moazzam F.N, et al,** The nitric oxide donor molsidomine improves survival and reduces hepatocyte apoptosis in cholestasis and endotoxemia. J Am Coll Surg 2003;p197:261 .

- **Buyukberber S, Yilmaz G, Kerem M, Coskun U, Uner A, Pasali H, Benekli M,** Umur Demirci, *European Journal of Cancer*, 2012, P279-285

- **Carter O.C, Ho J.X,**1994.«Structure of serum albumin». *Adv Protein Chem*,vol 45, p153-203.

- **Castel M, Despas F, Modesto A, Gales C, Honton B, Galinier M, Senard J.M, Pathak A,** Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies,2012;p 42:26-39

- **Chapman P. B et al,** « Phase III randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) versus DTIC alone as first-line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma » , sur <http://abstract.asco.org> , ASCO, 2011

- Chicago,3-7 ,2011 .47 congrés de l'American Society of Clinical Oncology (Asco), colon. Toxicity via amelioration of oxidative stress and apoptosis: probable role of p38 MAPK and p53. *Toxicol Appl Pharmacol*,2012;p 315:258

- **Chun Y.S, Laurent A, Maru D, Vauthey J.N,** Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases, *Lancet Oncol*,2009; p10: 86–278

- **Corvilain B,** «Lipoprotein metabolism». *Rev Med Brux.*, 1997; vol. 18, p. 3-9.

- **Deniker P,** *Encyclopaedia Universalis, Psychopharmacologie : Chimiothérapies psychiatriques*, 2014

- **Ding J.W, Wang K, Brems J.J, et al.** Protection against concanavalin A-induced état de connaissances actuelles,2003;p10:533-539

- **Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Bosch J.** Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats.*Hepatology*,2007;p46:1208–17.

- **Folkman J, Browder T, Palmblad J,** Angiogenesis research :guidelines for translation to clinical application . *ThrombHaemost*,2001;p23-33

- **Fondrinier E, Pezet D, Gamelin E**, Pris en charge et surveillance du patient cancéreux, 2004;P35-51.
- **Gann P.H, Hennekens C.H, Ma J, Longcope C, Stampfer M.J**, prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer, JNatl Cancer Inst 1996
- **Gorn N.C, Philip T,Symmann M**. Manuel Pratique d'hémato-cancérologie et de chimiothérapie.Paris,1996;p1138
- **Gulec M, Oral E, Dursun O.B et al**. Mirtazapine protects against-cisplatin-induced oxidative stress and DNA damage in the rat brain.Psychiatry Clin Neurosci 2013; p67:50
- **Halliwell B**. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. Plant Physiol,2006;p141:312
- **Higa G.M et Abraham J**,2007. "Lapatinib in the treatment of breast cancer"
- **Hoerni.B**, journal of cancer, 2002
- **Hoerni.B**, La mucite buccale,2003
- IARC,Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,sur <http://monographs.iarc.fr>,CIRC,2009
- **Iseri S, Ercan F, Gedik N, et al**. Simvastatin attenuates cisplatin-induced J Lab Clin Med,2000; p 161-135
- **Jacquemin. E**,1998. «Sécrétion biliaire». MT Pédiatrie, vol. 1, p 85-179.
- **Jolie E, Hudrisier D**, what is trogocytosis and what is its purpose,2003;p 4:815
- **Jones A. L, Spring-Mills.E**,1984. «The liver and gallbladder». In Modern Concepts of Gastrointestinal Histology, Weiss L.p. 706-748. New York: Elsevier.
- **Jordan M.A, Wilson L**, Microtubules as a target for anticancer drugs , Nat Rev Cancer, 2004

- « **Joseph H**, Burchenal: In Memoriam ,2006. Cancer Research.
- **Khan R, Khan AQ, Qamar W, et al.** Chrysin protects against cisplatin-induced kidney and liver damage in rats. Toxicology,2007;p230
- **Kmiec Z** «Cooperation of liver cells in health and disease». Adv Anat Embryol Cell Bio, 2001. vol. 161, p 1-151.
- **Kukovetz W.R, Holzmann S.** Cyclic GMP as the mediator of molsidomine-induced vasodilatation. Eur J Pharmacol, 1986; p 103-122
- **Legheand J**, Mécanismes d'action des agents anticancéreux, dans Lyon Pharmaceutique,1979;p371-385
- **Little J.W, Falace D.A,Miller C.S, Rhodus N.L**,Dental management of the medically compromised patient . Mosby Elsevier.2008;p236-46
- **Maillet M** . Biologie moléculaire.Paris : Masson,1995; p328
- **Marieb É.N**,1999. Anatomie et physiologie humaines, éd. Saint-Laurent (Québec): Éditions du Renouveau Pédagogique, p 1194.
- **Meeks R. G, Harrison S.D, Bull R.J**, Hépatotoxicology. Boca Raton (Florida): CRC,1991. Press, p 700.
- **Meleod D.G**,Hormonal therapy :historical prespective to future directions Urology, 2003;p61:37
- **Monassier L**, 2012.strasbourg , pharmacologie dcem3 «les anticancereux»
- **Naqshbandi A, Khan M.W, Rizwan S et al.** Studies on the protective-effect of dietary fish oil on cisplatin induced nephrotoxicity in rats. Food Chem Toxicol, 2012;p50:265

- **Nurse P.A** Long Twentieth century of Review the Cell Cycle and Beyond,2000;100:71-78
- **Ozteurk H, Buyukbayram H et al.** Effects of the nitric oxide donor molsidomine on the early stages of liver damage in rats with bile duct ligation: a biochemical and immunohistochemical approach, 2002;p34:285
- **Parlakpinar H, Ozer M.K, Sahna E et al.** Amikacin-induced acute renal injury in rats: protective role of melatonin,2003;p 35:85
- **Parlakpinar H, Sahna E, Acet A et al.** Protective effect of caffeic acid phenethyl ester on myocardial ischemia-reperfusion-induced apoptotic cell death. Toxicology,2005;p209
- **Parlakpinar H, Sahna E, Ozer M.K,** et al. Physiological and pharmacological concentrations of melatonin protect against cisplatin-induced acute renal injury. J Pineal Res 2002;p16:33
- **Peyrone M** , « Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Platinchlorür »,Ann Chemie Pharm, vol. 51, n° 1, 1844, page 1-29
- Publication de l'Institut National du Cancer,INC, 2005-Ref GI-11-08
- Résumé des caractéristiques du produit ANSM, 2013
- **Rosenberg B.** Fundamental studies with cisplatin. Cancer,1985;p55
- **Smith L.H, Dixon J.D, Stringham J.R et al.**Pivotal role of PAI-1 in a murine model of hepatic vein thrombosis. Blood 2006; p107: 34-132
- **Sun Y.** Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis. Free Radic Biol Med 1990;p8:583

- **Teste k**, Synthèses et évaluations biologique d'agents Alkylants hétérocycliques. Université de Limogers,2008;14-15

- **Thomson A. B. R., Shaffer E. A** , First principles of gastro-enterology : the basis of disease and an approach to management, Canadian Association of Gastroenterology, Astra Zeneca Canada Inc, 2000; p 662.

- **Thomson A.B. R., Shaffer E. A**, Principes fondamentaux de gastro-entérologie États pathologiques et démarches thérapeutiques, Association canadienne de gastroentérologie, AstraZeneca Inc, 2005. p 972.

- **Vacheret N**, 1999. «Ultrastructure du parenchyma hépatique», <http://spiral.univlyon1.fr/polycops/Histologie Fonctionnelle Organes/Appareil Digestif /dig 23 rd.html>, (2007).

- **Vauthey J.N, Pawlik T.M, Ribero D et al**. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases,2006

- **Wolchok J. D et al**, « Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF-mutated melanoma » , sur <http://abstract.asco.org> , ASCO, 2011

- **Yang F, Teves S.S, Kemp C.J, Henikoff S**, « Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics », Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, vol. 1845, n° 1, .p ,201484-9. (PMID 24361676, DOI 10.1016/j.bbcan.2013.12.002 .

- **Zorzi D, Laurent A, Pawlik T.M**. Chemotherapy-associated-hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases, 2007;p 94:274–86

L'hépatotoxicité induite par les anticancéreux

Résumé

Les médicaments de la chimiothérapie cytotoxique permettent d'inhiber la prolifération des cellules tumorales. Les modes d'action varient selon les types des médicaments en empêchant la multiplication des cellules cancéreuses.

La toxicité des anticancéreux est particulier parce que leur efficacité est liée à leur toxicité sur les cellules humaines en cours de multiplication, or il n'y a pas que les cellules tumorales qui se divisent, il y a également les cellules normales dans notre organisme. La chimiothérapie est toxique pour les cellules saines de l'être humain, ce qui explique de nombreux effets secondaires, l'utilisation de ces médicaments est limitée en raison de ses effets secondaires toxiques communs comme les Nausées, vomissement, anémie, mucite, réactions allergiques, et des effets spécifiques tels que cardiopathie, neuropathies, néphropathie et des hépatopathies.

Des études ont constatés que l'hépatotoxicité est un effet important reliée à l'utilisation de la chimiothérapie, des essais cliniques a démontré la manifestation d'événements défavorables hépatiques avec l'utilisation des anticancéreux, peu d'enquêtes sont disponibles sur l'hépatotoxicité induite par les anticancéreux et son mécanisme sous-jacent reste incertaine. Les chercheurs ont rapporté que l'hépatotoxicité induite par les anticancéreux est renforcée par l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et le stress oxydatif, le stress oxydatif indique une situation d'un déséquilibre notable entre la production et piègeurs de ROS, cela peut se produire en raison d'une surproduction de radicaux libres ou plusieurs par la diminution des défenses anti-oxydantes. Il est bien établi que ROS cause la peroxydation lipidique membranaire, l'effondrement de la membrane mitochondriale, l'oxydation de protéines cellulaires et des lésions dans l'hélice d'ADN dans les cellules viables, ce qui entraîne des états pathologiques tel que la stéatose hépatique, des blessures sinusoidales et la fibrose.

Les mots clés : Anticancéreux, Antimétabolites, Agents intercalants, Antimitotique, Méthotrexate, Fluorouracile, Cisplatine, Effets secondaire, Le foie, Hépatotoxicité

Encadré par : DEHILI Nadjoua