

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A. MIRA – BEJAIA

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Présenté par

Azzoug Nouara et Belmihoub Nadjat

Pour l'obtention du diplôme de

Master

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Science et Technologie du Médicament

Thème

**Recherches Bibliographiques et Etude de la toxicité de l'agent
chimiothérapeutique IFOSFAMIDE (HOLOXAN) administré
par voie intraveineuse**

Soutenue le : 04 juillet 2017

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom	Grade	
Mr F. Rezgui	Professeur .MCA. à l'Université A.MIRA- Bejaia	Président
Mr S. FATMI	MCB à l'Université A.MIRA- Bejaia	Examineur
Mme H. BELKACEMI	MCA à l'Université A.MIRA- Béjaia	Promotrice

Promotion 2016-2017

Remerciements

A Monsieur le Professeur, S.FATMI, MCB,

Pour avoir aimablement accepté la présidence du jury de notre mémoire fin de cycle et pour l'enseignement apporté tout au long de nos études.

A Madame H.BELKACEMI, MCA, *qui nous a proposées ce sujet et nous a dirigées tout au long de ce travail.*

A Madame F.GACHI, professeur au service oncologie pédiatrique du CPMC,

Je vous remercie pour nous avoir fait partager vos compétences lors de notre stage et de nous avoir accueillies au sein de votre service, ainsi que pour vos conseils et pour votre gentillesse.

A Monsieur F.REZGUI, Professeur,

Pour avoir accepté de faire partie du jury.

A nos deux anges gardiens,

Qui ont veillées sur nous deux

A nos deux familles,

pour nous avoir soutenues et encouragées tout au long de nos études..

Et enfin à tous nos amis.

Dédicaces

Je tiens du fond du cœur à dédier ce travail,

A mes très chers parents qui 'mont soutenu au cours de mes études et qui m'ont donné grâce à leur éducation et leur amour les outils pour cet accomplissement personnel. Merci de trimer sans relache malgré les péripéties de la vie.

A mes très chers frères Halim, Samir et spécialement Zahir qui m'a accompagné durant mon très grand trajet dans tous les domaines de la vie.

A mes très chères sœurs Saida, Nadia, Amel et Kahina

A Tous mes amis(es) surtout ma soeurette et binome de travail Nina avec qui j'ai partagé nos années d'études et avec qui j'ai surmonté beaucoup d'obstacles. A B. melissa, Dj. melissa, imane, thanina et Alim, Adel, Kiki, karim et Amir

Nadjet



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à mon ange gardien ,ma très chère maman que Dieu la porte parmi les siens, mes chers frères kiki et karim.

A mes oncles, Khali Tahar , Khali Madjid et sa femme, mes tantes Malika , Nouara et HAYAT, aux personnes proches en particulier NA tounsia et ma soeurette Melissa,Sonia et houari,Monsieur Toujine et sa femme, Mon cousin Amir et toute ma grande famille AZZOUG et AIT IDIR

A ma soeur et partenaire de travail Nadjat, ainsi qu'à tous mes amis(es) particulièrement mes copines Souad,Nina,Laetitia ,Lydia, Sylia ,Rida et Younes .

Du fond du cœur, je vous dis tous merci pour votre soutien et pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Niinaa



Listes des Figures	
Liste des Tableaux	
Abréviations	
Introduction Générale	

Chapitre I : Généralités

I.1. Physiologie et Physiopathologie des Cellules Cancéreuses	2
I.1.1. La Présentation de la cellule.....	2
I.1.2. La Croissance cellulaire	2
I.1.2.1. Physiologie de la Cellule	2
I.1.2.2. Physiopathologie de la Cellule Cancereuse.....	2
I.1.2.3. La différenciation cellulaire.....	3
I.1.2.4. Notions du cycle cellulaire	3
I.1.3. Cancer et cibles moléculaires.....	5
I.1.3.1. Terminologie et épidémiologie.....	5
I.1.3.2. Le Cancer.....	6
I.1.3.3. Cancérogénèse	6
I.1.3.4. Classification des Cancers	7
I.1.3.5. Épidémiologie du cancer chez l'enfant en Algérie.....	8
I.1.3.6. Le Cancer chez l'enfant enAlgérie	8
I.1.3.7. Les cancers les plus fréquents chez l'enfant.....	9
I.1.3.7.1. Leucémie aiguë lymphoblastique	9
I.1.3.7.2. Leucémie aiguë myéloïde	9
I.1.3.7.3. Tumeurs cérébrales	10
I.1.3.7.4. Lymphomes	10
I.1.3.7.5. Neuroblastome	11
I.1.3.7.6. Ostéosarcome.....	12
I.1.3.7.7. Sarcomed'Ewing.....	12
I.1.3.7.8. Tumeur de Wilm's ou néphroblastome	12
I.1.3.8. Tumorigenèse : Dommages à l'ADN	13
I.1.3.9. Les Causes connues	13
I.1.3.9.1. Facteur de risque Professionnel	13
I.1.3.9.2. Facteur de risque social	14
I.1.3.9.3. Facteur de risque viral	14
I.1.3.9.4. Facteur de risque génétique	14
I.1.3.9.5. Les autres facteurs	14
I.1.3.10. Les Formes de traitements.....	14
I.1.3.10.1. Traitements locaux.....	15
I.1.3.10.2. Traitements systémiques.....	15
I.2. La chimiothérapie	16
I.2.1. Définition de la chimiothérapie.....	17
I.2.2. Les types de la chimiothérapie	17
I.2.2.1. La chimiothérapie curative : (rémission).....	18
I.2.2.2. La chimiothérapie adjuvante /néo-adjuvante.....	18
I.2.2.3. La polychimiothérapie.....	18
I.2.3. Voies d'administration de la chimiothérapie	19
I.2.4. Efficacité du traitement chimiothérapeutique	19

I.2.5. Agents chimiothérapeutiques	20
I.2.5.1. Les antimétabolites	20
I.2.5.1.1. Le Méthotrexate	20
I.2.5.1.2. Les substances leures	21
I.2.5.2. Poisons du fuseau cellulaire	22
I.2.5.3. Antibiotiques cytotoxiques	23
I.2.5.4. Les Taxanes	24
I.2.5.5. Topo-isomérases de type	24
I.2.5.6. Topoisomérase de type II	25
I.2.5.7. Les agents alkylants	25
I.2.5.7.1. Définition	25
I.2.5.7.2. Les sels de platine	27
I.2.5.7.3. Les nitrosourées	28
I.2.5.7.4. La mitomycine	29
I.2.5.7.5. Les moutardes souffrées ou alkyl-sulfonates	29
I.2.5.7.6. Les moutardes azotées	29

Chapitre II : l'agent alkylant l'IFOSFAMIDE

II.1. L'agent alkylant : Ifosfamide	31
II.1.1. Présentation	31
II.1.2. Définition	31
II.1.3. les propriétés pharmaceutiques et physico-chimiques	32
II.2. Pharmacologie	33
II.2.1. Pharmacodynamie	34
II.2.1.1. Propriétés pharmacodynamiques de l'ifosfamide	36
II.2.1.1.1. Mécanismes d'action de l'ifosfamide	36
II.2.1.1.2. Biotransformation hépatique de l'ifosfamide	38
II.2.2. Les Propriétés Pharmacocinétiques de l'ifosfamide et son système ADME (Absorption – Distribution- Métabolisation- Élimination)	41
II.2.2.1. Absorption	44
II.2.2.2. La Distribution	46
II.2.2.3. Métabolisme	47
II.2.2.4. Élimination	50
II.3 Résistance	53
II.3.1. Définition	53
II.3.2 les types de la chimiorésistance	54
II.3.3 Mécanisme de résistance aux anti-cancéreux	55
II.3.4. Définition de la glycoprotéine P	56
II.4. La toxicité de la chimiothérapie	56
II.4.1. Toxicité selon l'OMS	57
II.4.2. Types de toxicité	59
II.4.3 La toxicité de l'Ifosfamide	59
II.4.3.1. Les toxicités aiguës	60
II.4.3.1.1. La toxicité hématologique	60
II.4.3.1.2. Toxicités digestives	60
II.4.3.1.3. Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères	60
II.4.3.2. La toxicité spécifique	61
II.4.3.2.1. Cystite Hémorragique	61
II.4.3.2.2. La Néphrotoxicité	63

II.4.3.2.3. La neurotoxicité.....	65
II.4.3.2.4. Insuffisance hépatique	65

Chapitre III : Partie Expérimentale

III.1. Le Protocole de Chimiothérapie.....	70
III.2. Exploration De la toxicité	77
III.2.1. Examens sanguins.....	77
III.2.2. Examens urinaires.....	77
III.3. Examens médicaux.....	77
III.4. Matériel utilisé.....	78
III.4.1. Echantillons biologiques.....	78
III.4.1.1. Le Sérum	78
III.4.2. Appareillage.....	78
III.4.2.1. GESAN CHEM 400	78
III.4.2.2. D'autres matériels sont nécessaires.....	79
III.4.3. Méthodes d'analyse.....	79
III.4.3.1. Analyse des échantillons sanguins	79

Chapitre IV : Résultats et Discussion

IV.1. Détection des Toxicités après une chimiothérapie	82
IV.2.Sujet 1	83
IV.3.Sujet 2.....	86
IV.4.Sujet 3.....	86
Conclusion	

Conclusion Générale

Annexe /Définitions

Références bibliographiques

Figure I.1 : comparaison entre le développement d'une cellule normale et d'une cellule	
cancéreuse	2
Figure I.2 : Cycle Cellulaire.....	4
Figure I.3 : La régulation du cycle cellulaire par les complexes CDK-cyclines	5
Figure I.4 : Développement du Cancer	6
Figure I.5: Propagation de cellules tumorales	7
Figure I.6 : (A) Structure de l'ADN. (B) Appariement des bases nucléiques	13
Figure I.7 : les structures chimiques de la Pyrimidine, la Cytosine, l'Uracile et la Thymine	21
Figure I.8: Structure chimique de la Purine, l'Adénine et la Guanine.....	22
Figure I.9 : Réaction chimique entre un nucléophile et un électrophile, formation d'une	
liaison covalente	25
Figure I.10: Interactions mono ou bivalentes produites par les agents alkylants	26
Figure I.11: Sites d'interaction à l'ADN de différents agents alkylants. Les agents surlignés	
en jaune sont en essais cliniques	27
Figure I.12 : Les principaux ponts intra-brins	27
Figure I.13 : Les Structures chimiques de laCarmustine(A), la Lomustine(B) et la Fotémustine(C)	
.....	28
Figure I.14: Structure chimique de la mitomycine	29
FigureI.15: Structure chimique du Busulfan.....	29
Figure I.16: Structure des moutardes azotées	29

Liste des illustrations

Figure II.1 : La structures Chimiques de L'IFOSFAMIDE	31
Figure II.2: les structures Chimiques.(A) [oxyde-2,2 tétrahydro-2 [H] 1,3,2 oxazaphosphorine], (B) Cyclophosphamide	32
Figure II.3 : Schéma des étapes de la genèse d'un effet	34
Figure II.4: mode d'action de CYP450.....	35
Figure II.5 : Mécanisme d'alkylation des guanines par l'agent alkylant (IPM) de l'ifosfamide	37
Figure II.6 : Représentation du cycle cellulaire.....	38
Figure II.7 : Schéma représentant le métabolisme de l'ifosfamide ((*): centre chiral).....	40
Figure II.8 : Les phases de métabolisme.....	48
Figure II.9 : Schéma représentant le Mesna en interaction avec l'acroléine.....	62
Figure III.1 : Schéma simplifié de la description d'un protocole de chimiothérapie	71
Figure III.2 : Le dispositif port-à-cath® ou PAC placé sous la peau	72
Figure III.3 : Garçon de 15 ans atteint d'un RMS	73
Figure III.4: IRM (imagerie résonance magnétique)	76
Figure III.5 : - GESAN CHEM 400	78
Figure III.6 : Séparation du sérum par centrifugation	79
Graphe IV.1 : le taux de la créatinine en fonction des cures(sujet1)	84
Graphe IV.2 : la variation de la créatinine en fonction des cures (sujet3).....	87
Graphe IV.3 : la variation de l'enzyme ASAT en fonction des cures(sujet3).....	87

Liste des Tableaux

Tableau II.1 : Propriétés pharmaceutiques et physico-chimiques de l'ifosfamide.....	32
Tableau II.2 : Les principaux paramètres étapes correspondantes sur lesquels repose la pharmacocinétique	43
Tableau II.3 : Les différents types de chimiorésistance	55
Tableau II.4: Les grades de la sévérité des toxicités selon Le CTCAE	57
Tableau II.5 : La toxicité dans certains organes selon l'OMS	58
Tableau II.6 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique.....	64
Tableau IV.1 : résultats rénaux et pharmacocinétiques (sujet 1)	83
Tableau IV.2 : Résultats hépatiques (sujet 1).....	83
Tableau IV.3 : Les valeurs de la créatinine et le temps de demi-vie(sujet 2).....	86
Tableau IV.4 : les résultats des marqueurs hépatiques et rénales(sujet 3).....	86

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

CDK : Cycle de Krebs

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

ATP : Adénosine-Triphosphate

GTP : Guanosine Triphosphate

CTP : Cytidine Triphosphate

TTP : Tyrosine -Triphosphate

HIV : Human Immunodeficiency Virus

IVD : Intraveineuse Directe

MTX : Méthotrexate

5-FU : 5-Fluorouracile

XELOX : XELODA -ELOXATINE

ARN : Acide Ribonucléique

IV : Intraveineuse

IFM : Intergroupe Francophone du Myélome

IFX : Ifosfamide

NaCl : chlorure de sodium

PVC : Polychlorure de Vényle

IFF : Ifosfamide

CP : Cyclofosmade

2-DCE-IFF : 2-Déxoychloroéthyl -Ifosfamide

3-DCE-IFF : 3-Déxoychloroéthyl-Ifosfamide

CAA : Chloroacétaldehyde

4-OH-IFF : 4-hydroxy-Ifosfamide

PA : Principe Actif

GP : Glycoprotéine

ADME : Absorption-Distribution-Métabolisme-Elimination

ASC : Air Sous la Courbe

IPM : Isophosphoramide Moutarde

CXIFF : Cyclofosfamide

VO : Voie Orale

ERCC1 : Excision Repair Cross-Complementation group 1

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Da : Dalton

ALDH : Aldéhyde Déshydrogénase

SNC : Système Nerveux Centrale

ASAT : Aspartate aminotransférase

ALAT : Alanine Aminotransférase

Introduction

Le cancer est un terme général désignant toute maladie pour laquelle certaines cellules du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée (prolifération cellulaire anormale). Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment [1] .

Le cancer est aujourd'hui un problème majeur de santé publique. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que le cancer aura fait 84 millions de morts entre 2005 et 2015 si aucune mesure n'est prise. Cette estimation marque la volonté de lutte contre le cancer et de prise en charge des malades [2].

Les cancers de l'enfant sont rares et leurs causes sont encore très mal connues, les cancers les plus répandus chez les enfants en Algérie, et qui relèvent dans la majorité des cas des formes génétiques sont notamment les tumeurs dures — 150 nouveaux cas sont enregistrés chaque année — dont les tumeurs de cerveau, de l'œil, des os et des muscles. Le cancer touche en général toutes les catégories d'âge chez l'enfant. on a déploré, toutefois, l'absence de centres spécialisés à travers le pays, ce qui entraîne un afflux des citoyens vers le centre Pierre-et-Marie-Curie qui accueille 80% des personnes atteintes, des régions de l'intérieur du pays, parmi les familles à faible revenu [3].

Le cancer figure parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde[4]. Il tend même à devenir une maladie chronique dans le sens où le patient va vivre avec sa maladie pendant « un temps long » en l'absence de guérison ». La chimiothérapie est l'un des principaux traitements de cette maladie et ses effets indésirables sont l'un des aspects du traitement les plus craints.

La chimiothérapie est un traitement faisant intervenir des molécules chimiques cytotoxiques ou modificatrices de la réponse biologique afin de détruire les cellules cancéreuses [5]. Cependant, comme la spécificité du traitement n'est pas parfaite ces médicaments ne détruisent pas seulement les cellules cancéreuses, mais elles affectent aussi les cellules saines qui expriment une forte sensibilité immédiate au traitement ce qu'on appelle la toxicité.

Cependant, Quel est le seuil de cette toxicité ?

La première partie de notre travail est issue d'une recherche bibliographique et aborde les thèmes suivants : les généralités sur le cancer des généralités sur la chimiothérapie anticancéreuse, ses modalités d'administration et les agents chimiothérapeutiques. Un chapitre

Introduction

est également consacré à un agent cytotoxique néoplasique « l'ifosfamide » comportant la monographie, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie. Nous avons ensuite réalisés une étude sur 3 sujets atteints de cancers différents pour observer et comparer leurs diverses réactions au traitement.

Chapitre I : Définitions, Cancer, Pathologie et traitement

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

I.1.Physiologie et Physiopathologie des Cellules Cancéreuses

I.1. La Présentation de la cellule :

La cellule est l'unité microscopique du corps humain, soit la plus petite quantité de matière vivante possédant une vie autonome et pouvant se reproduire. Elle est soumise à des lois strictes qui régissent les fonctions du corps. La cellule est composée d'un noyau et du cytoplasme et elle est enveloppée d'une membrane. Sa structure s'apparente à celle de l'œuf : le jaune, le blanc et la coquille [6].

I.2. La Croissance Cellulaire [6] :

I.2.1. Physiologie de la Cellule :

La croissance et le développement de millions de cellules sont essentiels au bon fonctionnement des organes et des tissus du corps. Les cellules normales appartenant à un même groupe sont de dimension et de forme semblables. Elles se multiplient constamment selon des rythmes différents qui sont propres à chaque groupe. Ce processus, appelé « division cellulaire », peut s'illustrer comme suit : une cellule-mère se divise et reproduit deux cellules-filles qui lui sont identiques; ces deux cellules identiques se divisent à nouveau et donnent quatre cellules-filles, et ainsi de suite.

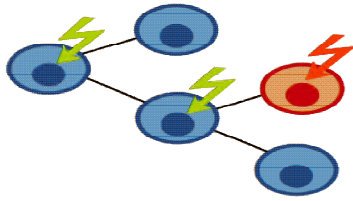
I.2.2.Physiopathologie de la Cellule Cancereuse :

Normalement, le corps humain est pourvu d'un mécanisme qui le protège contre une multiplication excessive de cellules. Mais, pour des raisons encore inconnues, certaines cellules se modifient et commencent à se multiplier d'une façon anormale. Ces cellules sont à l'origine de la tumeur maligne, ou cancer. Elles ne parviennent pas à maturité et ont des formes ou des dimensions irrégulières; certaines se multiplient plus rapidement que les cellules normales. Elles envahissent les tissus avoisinants et les organes situés à proximité et nuisent ainsi à leur bon fonctionnement. C'est la différence majeure entre les cellules cancéreuses et les cellules normales. Les cellules cancéreuses échappent aux lois qui leur assignent dans l'organisme une place bien définie et un rôle spécifique.

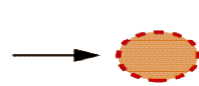
Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

Cellule normale

Sous l'action d'un **facteur de croissance**, une cellule mère se divise en deux cellules filles (*mitose*)



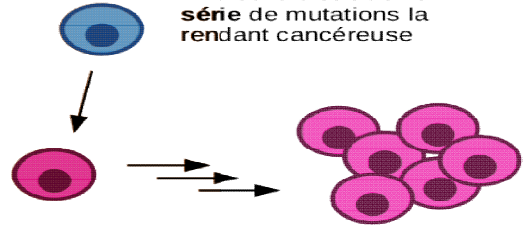
Si une division s'est mal passée, la cellule reçoit un **signal de mort** et se suicide (*apoptose*)



En l'absence de signal, la cellule ne se divise pas

Cellule cancéreuse

Une cellule subit une **série** de mutations la rendant cancéreuse



Les cellules prolifèrent sans contrôle et forment une **tumeur**

- **Figure I.1** : comparaison entre le développement d'une cellule normale et d'une cellule cancéreuse.

I.2.3. La différenciation cellulaire [7] :

Les cancers reproduisent plus ou moins bien la structure normale du tissu dont ils sont issus. Ce degré de différenciation semble avoir une valeur pronostique importante : en général, plus le cancer est indifférencié, plus sa prolifération est grande, plus son pronostic est mauvais.

Les principaux facteurs d'indifférenciation sont :

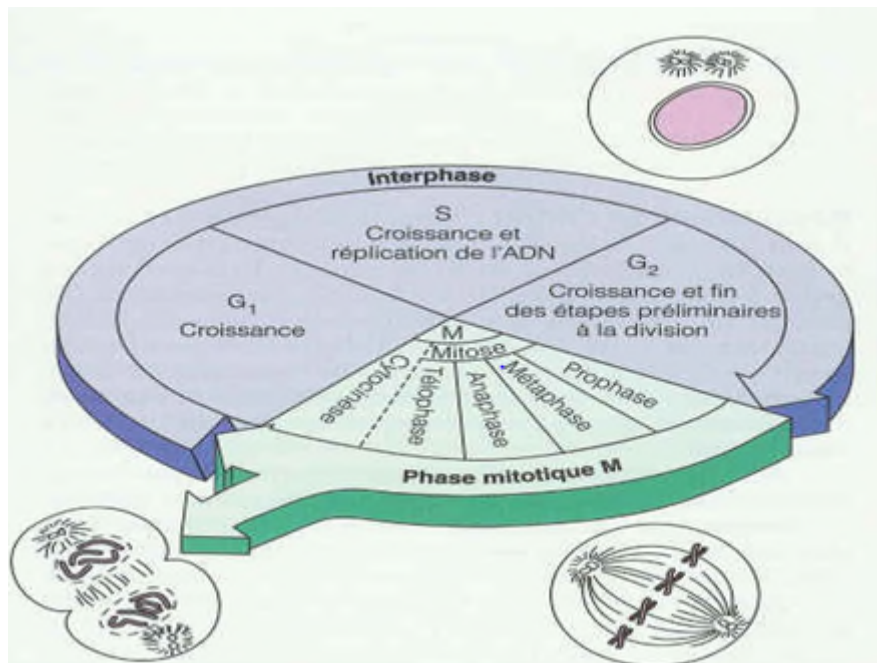
- la présence de noyaux de taille anormale (anisocaryose),
- la présence de nombreuses mitoses anormales,
- la présence de cellules de taille irrégulière (anisocytose)
- la disparition des caractères spécifiques des cellules normales (récepteurshormonaux, sécrétions normales, marqueurs de différenciation cellulaire).
- la multiplication et l'empilement des couches cellulaires.
- la disparition de la morphologie normale (alignement des épithéliums, tubesglandulaires)

I.2.4. Notions du cycle cellulaire [5]:

Le cycle cellulaire est l'ensemble des étapes qui constituent la vie d'une cellule en division. Cet enchainement d'événements parfaitement maîtrisé peut être décrit comme la succession de cinq phases distinctes G0, G1, S, G2 et M(**Figure I.2**).

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

La phase G₀ est l'état de quiescence des cellules, qui correspond à un état non réplcatif dans lequel les cellules restent jusqu'à ce qu'elles reçoivent l'ordre de se diviser. L'entrée dans le cycle cellulaire des cellules est amorcée par l'effet des facteurs de croissance. La cellule entre alors dans la phase G₁ pendant laquelle elle va se préparer à répliquer son ADN, notamment en doublant de taille et en synthétisant les enzymes intervenant dans ce processus. La phase suivante est la phase S au cours de laquelle chaque chromosome sera dupliqué afin d'obtenir le doublement du matériel génétique. La cellule entre alors dans une nouvelle phase de préparation, la phase G₂, servant à mettre en place les outils nécessaires à la division cellulaire.



• **Figure I.2 : Cycle Cellulaire**

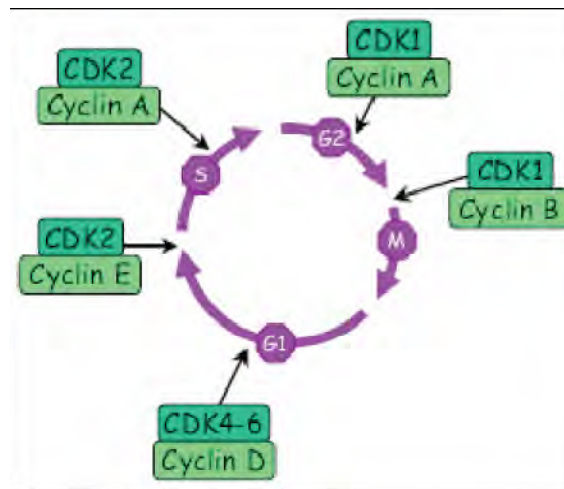
La dernière phase est celle de la mitose qui peut elle-même être décomposée en quatre actessuccessifs : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. Au cours de la prophase, l'enveloppe nucléaire se dissipe tandis que l'ADN diffuse compacte en chromosomes à deux chromatides et la tubuline s'assemble en microtubules à partir des deux centrosomes. Les chromosomes s'accrochent au niveau de leur centromère aux microtubules. Lorsque chaque chromosome est attaché aux microtubules, la cellule entre en métaphase : les centrosomes s'écartent l'un de l'autre, tendant ainsi les microtubules en un fuseau. Les

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

chromosomes se retrouvent alors alignés sur un même plan à égale distance entre les centrosomes. Les deux chromatides sœurs de chaque chromosomes sont séparées et entraînées chacune à un pôle de la cellule sur le fuseau de microtubules : c'est l'anaphase. La télophase correspond au processus inverse de la prophase : le fuseau mitotique est dépolymérisé en tubuline, une nouvelle enveloppe nucléaire se forme autour de chaque jeu de chromosomes qui vont se décompacter en ADN diffuse et la paroi cellulaire va se refermer pour former deux cellules filles qui vont se séparer.

A l'issue de la mitose, la cellule se retrouve en phase G1 et va pouvoir, selon les besoins de l'organisme, effectuer un nouveau cycle de division, retourner en phase de quiescence G0 ou se différencier.

Le passage d'une de ces phases à la suivante est contrôlé par la formation de complexes spécifiques formés de composés cellulaires, dont la concentration varie au cours du cycle cellulaire (les cyclines) et de kinases dépendantes de ces cyclines (CDK) (**Figure I.3**). La production de quantités suffisantes de ces complexes au bon moment permet à la cellule de progresser le long du cycle cellulaire.



- **Figure I.3** : La régulation du cycle cellulaire par les complexes CDK-cyclines.

I.3. Cancer et cibles moléculaires [8]:

I.3.1. Terminologie et épidémiologie :

Il y a plusieurs siècles, le cancer n'était pas aussi fréquent car l'espérance de vie était moins élevée. La peste, la tuberculose ou encore la diphtérie représentaient les premières causes de mortalité. Depuis le 20ème siècle, avec l'accroissement de l'espérance de vie et

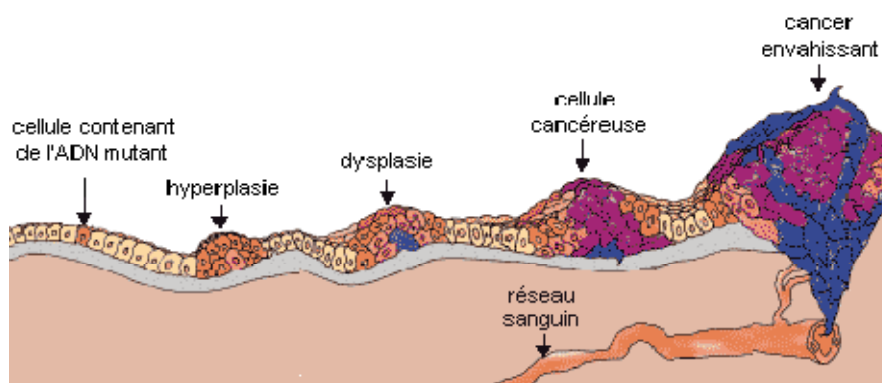
Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

l'augmentation de l'exposition à des éléments cancérigènes (tabac, aliments riches, polluants chimiques...), le cancer est devenu l'une des premières causes de mortalité. Ainsi, dans le **monde**, plus de 11 millions de personnes sont diagnostiquées avec un cancer chaque année, et il tue environ 7 millions de personnes tous les ans. Selon l'OMS (l'Organisation Mondiale de la Santé), le nombre de cancers pourrait atteindre **15 millions de nouveaux cas par an dès 2020**.

I.3.2. Le Cancer :

Cancer, prolifération rapide et anarchique de cellules anormales, qui ont la capacité d'envahir et de détruire les tissus sains et de se disséminer dans l'organisme formant des métastases qui sont la principale cause de décès par cancer [10].

Le passage d'une cellule différenciée saine à un amas cellulaire indifférencié et incontrôlé se fait en plusieurs étapes (**Figure I.4**). Dans la première phase, dite phase d'hyperplasie, une cellule va se diviser immodérément suite à une mutation génétique et former un amorceur tumoral. La seconde phase, phase de dysplasie, va voir les cellules filles se multiplier elles aussi et former une tumeur localisée. A partir de là, la croissance rapide de la tumeur va entraîner le développement d'un réseau vasculaire secondaire permettant d'apporter nutriments et oxygène. C'est la phase d'angiogénèse [5].



• **Figure I.4 : Développement du Cancer**

I.3.3. Cancérogénèse [10] :

Les 4 grandes étapes de la cancérogénèse :

- **Dysplasies:** Différenciation cellulaire avec hyperplasie (nombre d'assises cellulaires augmente).

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

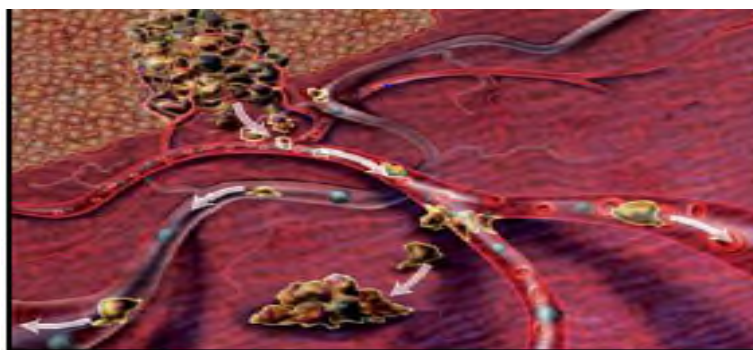
- **Cancer in situ:** Prolifération cancéreuse sur l'ensemble de l'épaisseur de la muqueuse sans franchissement de la membrane basale.
- **Cancer invasif:**Franchissement de la membrane basale et envahissement des tissus sous-jacents.
- **Cancer métastatique:** Franchissement des vaisseaux et colonisation d'autres organes

Une « tumeur » (ou néoplasme) est une masse anormale de tissu qui peut être bénigne ou maligne (cancéreuse). Notre corps étant composé de centaines de catégories différentes de cellules, il existe alors des centaines de cancers qui peuvent être classés en fonction du type cellulaire affecté [9].

I.3.4. Classification des Cancers [11]:

- **Les Carcinomes :** la forme la plus courante des cancers. Ils dérivent soit des tissus épithéliaux de revêtement soit des tissus épithéliaux glandulaires.
- **Les sarcomes :** Se développe à partir d'un tissu mésenchymateux. Il peut s'agir d'un tissu conjonctif tel que le tissu osseux, cartilagineux ou adipeux.

L'une des caractéristiques du cancer est la prolifération anarchique de cellules anormales qui peuvent se propager dans d'autres organes, via la circulation sanguine ou lymphatique, formant des « métastases » (**figure I.5**) .



• **Figure I.5:** Propagation de cellules tumorales

En effet, selon le type de cancer, les cellules vont acquérir des capacités de motilité et d'invasion différentes. Le décès par cancer est dû principalement au développement de ces métastases au niveau des organes vitaux [4].

I.3.5. Épidémiologie du cancer chez l'enfant en Algérie [12] :

Pendant notre période de stage au service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital de jour du Centre Pierre et Marie Curie, Le Pr Bouzid, chef de ce service, a affirmé à la veille de la Journée mondiale de lutte contre le cancer, célébrée le 4 février 2008, qu'il s'agit dans "les deux tiers des cas de tumeurs dures et de leucémie, que l'on peut soigner et guérir définitivement si le diagnostic est précoce". Le Dr Fariha Gachi, chef de l'unité d'oncologie pédiatrique du CPMC, pédiatre au service de chimiothérapie du CHU Mustapha-Bacha, a indiqué que "ce dernier prend en charge 300 cas chaque année, dont 50% au stade avancé, qui sont suivis au centre Pierre-et-Marie-Curie". "Avec un diagnostic précoce et une bonne prise en charge des malades, on peut sauver 25% des personnes atteintes", a-t-elle précisé, soulignant que "dans la plupart des cas, la maladie est diagnostiquée à un stade avancé".

Selon le Dr Gachi, les cancers les plus répandus chez les enfants en Algérie, et qui relèvent dans la majorité des cas des formes génétiques sont notamment les tumeurs dures. 150 nouveaux cas sont enregistrés chaque année dont les tumeurs de cerveau, de l'œil, des os et des muscles. Le cancer touche en général toutes les catégories d'âge chez l'enfant. La spécialiste a déploré, toutefois, l'absence de centres spécialisés à travers le pays, ce qui entraîne un afflux des citoyens vers le centre Pierre-et-Marie-Curie, qui accueille 80% des personnes atteintes, des régions de l'intérieur du pays, parmi les familles à faible revenu. Le centre des cancéreux peut assurer l'hospitalisation de 260 malades uniquement par mois et dispense 160 chimiothérapies pendant la même période. 40% bénéficient des soins ambulatoires. Face à cette situation causée par le manque de lits dans le centre, le Dr. Gachi a déploré "les efforts marathon" du malade qui passe des mois à faire la navette entre son lieu de résidence et Alger pour obtenir une place à l'hôpital.

I.3.6. Le Cancer chez l'enfant en Algérie [13] :

Les types de cancer qui affectent l'enfant présentent plusieurs différences par rapport à ceux qui touchent l'adulte. Du point de vue pathologique, les cancers qui frappent l'enfant sont plus fréquemment des sarcomes que des carcinomes. Ils proviennent généralement du tissu conjonctif plutôt que du tissu épithélial. Les carcinomes sont extrêmement rares chez l'enfant. Les tumeurs à petites cellules bleues (sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome,

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

neuroblastome, etc.) sont fréquentes chez l'enfant. Une plus grande proportion des cancers pédiatriques sont d'origine hématopoïétique.

Les cancers atteignant l'enfant ont une latence beaucoup plus courte que les cancers qui touchent l'adulte. La tumeur est souvent agressive, infiltrante et souvent métastatique. Environ le quart des enfants se présentent au diagnostic avec une maladie métastatique. Le processus cancérogène est aussi beaucoup plus court.

Contrairement au cancer de l'adulte, peu de causes exogènes (exemple : tabagisme) ou de facteurs environnementaux ont été identifiés comme étant en cause dans le développement du cancer chez l'enfant.

I.3.7.Les cancers les plus fréquents chez l'enfant :

les cancers les plus fréquents qui affectent l'enfant sont :

I.3.7.1.Leucémie aiguë lymphoblastique :

La leucémie aiguë lymphoblastique est le cancer le plus fréquent à toucher l'enfant, contrairement à l'adulte, dont le nombre de cas est plutôt faible. Il s'agit d'un cancer hématologique de la lignée lymphoïde, les lymphoblastes demeurant immatures et se reproduisant de façon anarchique. Les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique consultent généralement pour les signes et symptômes suivants : fatigue, fièvre, infection persistante, ecchymoses ou saignement, douleur osseuse, arthralgies ou adénopathies. Ces signes et symptômes sont le reflet d'une hématopoïèse déficiente causée par l'envahissement de la moelle osseuse par les cellules leucémiques.

I.3.7.2.Leucémie aiguë myéloïde :

La leucémie aiguë myéloïde est moins fréquente que la leucémie aiguë lymphoblastique, elle représente 15 à 20 % des leucémies affectant l'enfant. La leucémie aiguë myéloïde est un groupe hétérogène de cancers hématologiques, qui impliquent les précurseurs des lignées cellulaires myéloïdes, érythroïdes, mégakaryocytaires et monocytaires. La leucémie aiguë myéloïde est le résultat de la transformation clonale des précurseurs de l'hématopoïèse avec acquisition de réarrangements chromosomiques et de mutations génétiques multiples. La présentation clinique de la leucémie aiguë myéloïde est essentiellement la même que la leucémie aiguë lymphoblastique.

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

I.3.7.3.Tumeurs cérébrales :

Les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides les plus fréquentes en pédiatrie. Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs solides, dont la moitié sont situées dans la fosse postérieure. On retrouve les astrocytomes cérébelleux (35 à 40 %), les médulloblastomes (35 à 40 %), les épendymomes (10 à 15 %) et les gliomes du tronc cérébral (10 à 15 %). Les autres tumeurs cérébrales, comme les craniopharyngiomes, le gliome des voies optiques, les germinomes et les pinéoblastomes se localisent dans la zone supratentoriale et corticale. La plupart des cas surviennent avant l'âge de 10 ans. Ce groupe de tumeurs causent plus du quart des décès chez les enfants.

L'enfant atteint d'une tumeur cérébrale peut avoir des signes et symptômes neurologiques souvent isolés et non spécifiques, pouvant évoluer sur plusieurs mois. La présentation clinique dépend de la localisation de la tumeur. L'ensemble des symptômes comprend : céphalées, troubles de vision, troubles de l'équilibre, troubles de motricité ou de coordination, difficulté à avaler, ataxie, aphasie, troubles d'élocution, somnolence et convulsions. L'apparition rapide de symptômes neurologiques est associée à une tumeur volumineuse ou à une dissémination de la maladie.

I.3.7.4.Lymphomes :

Le lymphome constitue 17 % de tous les cancers pédiatriques¹. Le lymphome est un cancer hématologique qui provient des lymphocytes et il se divise en deux catégories principales, soit le lymphome de Hodgkin et le lymphome non hodgkinien (LNH).

Le lymphome de Hodgkin est l'un des cancers pédiatriques qui détient le taux de survie sans maladie le plus élevé après cinq ans, soit respectivement 94 % et 86 % pour les maladies associées à un risque faible, et à un risque intermédiaire ou élevé. Au diagnostic, le médecin détermine le risque du patient en fonction du stade et de l'extension de la maladie, mais également en fonction de certains facteurs cliniques, tels que la présence d'une masse tumorale (*bulky*) et de symptômes B (fièvre persistante, perte de poids, sueurs nocturnes).

Actuellement, le défi principal consiste à limiter les traitements administrés aux enfants présentant un faible risque afin de prévenir les effets secondaires à long terme.

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

I.3.7.5.Neuroblastome :

Le neuroblastome est une tumeur qui provient des neuroblastes embryonnaires des cellules de la crête neurale formant les ganglions sympathiques et les glandes surrénales. Bien qu'il ne représente que 8 % à 10 % des cancers pédiatriques, le neuroblastome est l'une des tumeurs solides la plus fréquente chez les enfants âgés de moins de cinq ans. Il s'agit d'une tumeur presque exclusivement pédiatrique qui touche davantage les garçons que les filles. Le neuroblastome compte pour 15 % des décès par cancer chez l'enfant.

La présentation clinique du neuroblastome est très variable et dépend de sa localisation et de l'extension de la maladie. En raison de son origine, le neuroblastome peut se retrouver sur n'importe quel site faisant partie du système nerveux sympathique. La majorité des tumeurs se trouvent dans l'abdomen, le plus souvent sur une glande surrénale. Pour certains patients, le diagnostic sera établi à la suite d'une découverte fortuite d'une masse abdominale, alors que d'autres se présenteront avec un état général très affecté. La douleur abdominale, l'obstruction intestinale, les douleurs osseuses, l'exophtalmie, la fièvre et la perte de poids sont les symptômes que l'on retrouve le plus fréquemment. Divers syndromes paranéoplasiques, tel l'opsoclonus-myooclonus, peuvent également être présents au diagnostic.

Le diagnostic est généralement posé après une biopsie de la tumeur, lorsque cela est possible, ou après l'observation de cellules de neuroblastome dans la moelle osseuse, en présence d'une augmentation des métabolites urinaires des catécholamines, soit l'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanillylmandelique (VMA). La scintigraphie au méta-iodobenzylguanidine (MIBG) fait également partie intégrante du diagnostic et de l'évaluation de la réponse au traitement [35]. Il s'agit d'une molécule analogue à la noradrénaline, qui est radiomarquée à l'iode et qui s'accumule dans les tissus adrénergiques, permettant ainsi de localiser la tumeur.

La maladie est d'abord classifiée en stades de I à IV, se divisant en six sous-types, selon la localisation et l'étendue de la maladie. Le stade IV correspond au stade métastatique.

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

I.3.7.6.Ostéosarcome :

L'ostéocarcome est la tumeur osseuse la plus fréquente chez l'enfant. Elle se caractérise par la production d'ostéoïde par les cellules malignes. Cette tumeur se retrouve généralement sur la métaphyse des os longs, et les sites le plus fréquemment atteints sont le fémur distal, le tibia proximal et l'humérus proximal. Plus de 50 % des tumeurs se situent autour du genou.

I.3.7.7.Sarcome d'Ewing :

Le sarcome d'Ewing est la seconde tumeur osseuse la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Le sarcome d'Ewing est une tumeur à petites cellules bleues issue de cellules de la crête neurale pouvant affecter les os et les tissus mous.

La présentation clinique des patients atteints du sarcome d'Ewing est semblable à ceux atteints d'ostéosarcome. Par contre, les symptômes systémiques, comme la fièvre, la fatigue, l'anorexie et la perte de poids sont plus souvent présents. Ces symptômes sont souvent associés à une maladie avancée ou métastatique.

I.3.7.8.Tumeur de Wilm's ou néphroblastome :

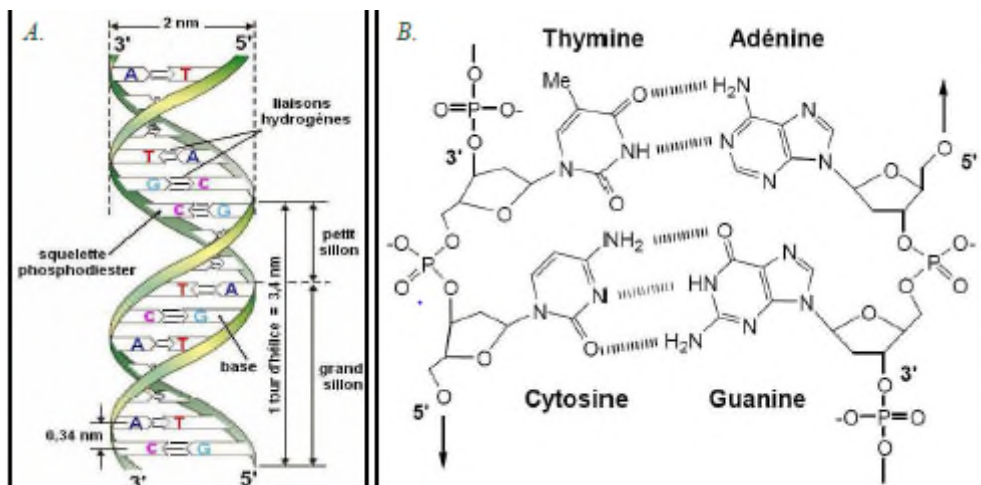
La tumeur de Wilm's, ou néphroblastome, est le cinquième cancer le plus fréquent en pédiatrie et représente environ 95 % des tumeurs rénales pédiatriques. Elle serait responsable d'environ 6 % de tous les nouveaux cas de cancers pédiatriques diagnostiqués en Amérique du Nord. Environ 75 % des cas surviennent chez les enfants de moins de cinq ans, surtout les filles, avec un pic d'incidence situé vers deux à trois ans.

La plupart des enfants atteints consultent pour une masse abdominale asymptomatique,seulement 20 à 30 % des patients présentent des symptômes systémiques, les plus fréquents étant : malaise, anorexie, fièvre, douleur abdominale, hématurie ou hypertension. Le taux de survie s'élève actuellement à plus de 90 %, ce qui confère un excellent pronostic. La taille de la tumeur, l'âge, les mutations génétiques, le stade de la maladieainsi que son histologie peuvent influencer grandement le pronostic. La maladie est classifiée en cinq stades.

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

I.3.8. Tumorigenèse : Dommages à l'ADN [9] :

Les cancers sont des pathologies avec pour origine principale une altération génétique qui est somatique dans 90% des cancers humains ; les 10% restants sont associés à une altération constitutionnelle (facteur héréditaire). L'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) est le support de l'information génétique. Il est empaqueté sous forme de chromosomes par association à des protéines chromatinienne au sein des noyaux des cellules eucaryotes. Selon le modèle de Watson et Crick (**figure I.6.A**), la molécule d'ADN est formée de deux brins complémentaires enroulés en hélice de façon antiparallèle, donnant naissance à un grand et à un petit sillon. Ces deux brins sont constitués d'un enchaînement précis (séquence) d'unités élémentaires que sont les nucléotides (dATP, dGTP, dCTP et dTTP). Un nucléotide est composé d'un phosphate relié à un sucre, le 2'-désoxyribose, lui-même relié à une base azotée. L'adénine (A) et la guanine (G) sont des bases puriques, la cytosine (C) et la thymine (T) sont des bases pyrimidiques. Les liaisons hydrogènes qui lient les bases des deux brins complémentaires vont stabiliser la double hélice (**figure I.6.B**).



- **Figure I.6 :** (A) Structure de l'ADN. (B) Appariement des bases nucléiques.

Cet ADN est continuellement soumis à des agressions. Ces altérations sont soit dues à plusieurs facteurs [11] :

I.3.9. Les Causes connues [14]:

I.3.9.1. Facteur de risque Professionnel :

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

- Exposition à certaines substances (**amiante, benzène, chlorure de vinyle,Goudron....**)
- Exposition aux radiations ionisantes (**radiologues, militaires, centrales**)
- Utilisation d'antimitotiques

I.3.9.2. Facteur de risque social :

- Tabac, alcool, alimentation déséquilibrée
- Exposition solaire
- Sexualité à risque
- Stress

I.3.9.3. Facteur de risque viral :

- Hépatite (foie), papilloma-virus(col utérin),HIV (sarcome)

I.3.9.4. Facteur de risque génétique :

- Maladies génétiques (certains cancers familiaux)

I.3.9.5. Les autres facteurs :

- Certains médicaments (diéthylstilbène)
- Pollution atmosphérique (centrales défectueuses, gaz des voitures)

En majeure partie, les modifications de l'ADN de nos cellules passent inaperçues car les systèmes de réparation de l'ADN corrigent ces défauts. Mais dans de rares cas, une mutation peut subsister et modifier l'expression de facteurs qui contrôlent la prolifération cellulaire, comme les oncogènes ou les suppresseurs de tumeur ; ces dérégulations conduiront à plus ou moins long terme à l'apparition d'un cancer [9].

Le rythme d'évolution d'un cancer constitue un facteur déterminant dans le choix du traitement.

I.3.10. Les Formes de traitements [6]:

Différentes formes de traitement peuvent détruire les cellules cancéreuses. Habituellement, leur but est d'obtenir une rémission de la maladie, c'est-à-dire une régression de la tumeur cancéreuse et, si possible, sa disparition clinique. Dans certains cas, il en résulte une guérison du cancer.

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

I.3.10.1. Traitements locaux :

La chirurgie sert à enlever la tumeur primaire. La résection chirurgicale demeure le traitement privilégié, si une petite masse tumorale est localisée dans une certaine partie d'un organe et qu'il n'y a pas de métastases distantes.

La radiothérapie fait appel à des rayons X, des rayons gamma, des électrons et d'autres formes de radiation de haute énergie pour détruire localement une masse tumorale. Elle a un rôle important dans des cas de tumeurs malignes localisées, mais inopérables, comme certaines tumeurs du poumon, de l'œsophage et du col utérin. On y a parfois recours avant la chirurgie, pour réduire le volume de la tumeur, ou après, pour empêcher les cellules cancéreuses de se développer à nouveau au même endroit.

I.3.10.2. Traitements systémiques :

L'expérience a démontré que le traitement local du cancer par chirurgie ou par radiothérapie ne réussit pas toujours à supprimer complètement les cellules tumorales. En effet, de petits amas microscopiques de cellules malignes, appelés micrométastases, peuvent subsister même après ce traitement local. La chimiothérapie (traitement avec des substances chimiques) devient alors le traitement approprié.

Contrairement à la chirurgie et à la radiothérapie, la chimiothérapie constitue un traitement systémique, c'est-à-dire qu'elle peut atteindre toutes les parties du corps et détruire les cellules cancéreuses, même microscopiques, partout où elles se trouvent. De plus, elle peut exercer une action à long terme, pour contenir ou enrayer la croissance d'une tumeur. Le traitement par chimiothérapie peut être administré seul ou en combinaison avec la chirurgie et la radiothérapie.

I.2.La chimiothérapie :

- **Historique de la chimiothérapie [15] :**

La Chimiothérapie a été développée la première fois au début du 20ème siècle, bien qu'on ne l'ait pas initialement destiné comme traitement contre le cancer.

Pendant la Deuxième guerre mondiale, on l'a découvert que les gens exposés à la moutarde d'azote ont développé des comptes de globule blanc sensiblement réduits. Ceci trouvant a abouti des chercheurs à vérifier si des agents moutarde pourraient être employés pour arrêter l'accroissement de diviser rapidement des cellules telles que des cellules cancéreuses.

Pendant les années 1940, deux pharmacologues importants de Yale, Alfred Gilman et Bon homme de Louis ont examiné les effets thérapeutiques des agents moutarde en traitant le lymphome. D'abord, ils ont déterminé des lymphomes dans les souris et ont prouvé que les tumeurs pourraient être traitées avec des agents moutarde. Puis, avec un chirurgien thoracique Gustav Linskog appelé, ils ont injecté moins de forme volatile de mustine appelé de gaz de moutarde (moutarde d'azote) dans un patient qui a eu le lymphome non Hodgkinien.

Les scientifiques ont constaté que les masses de tumeur de patients étaient sensiblement réduites pendant quelques semaines après demande de règlement et bien que le patient a dû retourner pour recevoir plus de chimiothérapie, ce marqué le début de l'utilisation des agents cytotoxiques pour la demande de règlement du cancer. L'étude initiale a été faite en 1943 et les résultats ont été publiés en 1946.

L'utilisation de la moutarde d'azote pour des lymphomes a gagné la popularité aux Etats-Unis après la publication de l'article en 1946. La moutarde d'Azote et d'autres dérivés du gaz de moutarde sont alkylant appelé dû à leur capacité d'alkyler des molécules comprenant la protéine, ADN et ARN. D'Autres exemples des alkylants comprennent les tetrazines et les cisplatines.

Après la Deuxième guerre mondiale, un autre élan chimiothérapeutique a été vérifié. Un pathologiste de Faculté de Médecine Sidney Farber appelé de Harvard a étudié les effets anticancéreux de l'acide folique une vitamine essentielle dans le métabolisme d'ADN.

Faber et collègues ont développé les analogues foliques (tels que le méthotrexate) qu'ils ont trouvés étaient antagoniques à l'acide folique et ont évité l'action des enzymes qui

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

ont exigé le folate. En 1948, ces agents sont devenus les premiers à mener à la rémission chez les enfants avec la leucémie aiguë lymphoblastique, prouvant que les antifolates ont eu le potentiel de restaurer la moelle osseuse normale.

Pendant les années 1950, Eli Lilly et la compagnie ont annoncé que les alcaloïdes de centrale comme ceux extraits du rosea de Vinca étaient avantageux aux patients de leucémie. Ceci a mené à l'introduction des alcaloïdes de vinca comme médicaments anticancéreux pendant les années 1960. Les Exemples comprennent la vinblastine employée pour préparer la Maladie de Hodgkin et la vincristine employées pour traiter la leucémie pédiatrique.

Pendant les deux décennies suivantes, les régimes de polychimiothérapie ont commencé à gagner la popularité. L'usage des drogues simultanément avec différents mécanismes d'action a mené davantage à de survie d'hospitalisé d'améliorations et à un déclin dans les taux de mortalité, qui se sont baissés tous les ans à partir de 1990 jusqu'ici. Cette chute dans les taux de mortalité est due au dépistage précoce et à la demande de règlement avec des substances chimiothérapeutiques.

I.2.1. Définition de la chimiothérapie [16] :

La chimiothérapie anticancéreuse correspond «au traitement du cancer par des produits chimiques, médicaments, extraits de végétaux ou produits au laboratoire par synthèse». La caractéristique de ces composés est qu'ils sont délétères pour les cellules cancéreuses, d'où leur appellation de cytotoxiques et cytostatiques. Ils bloquent la reproduction et la division des cellules cancéreuses et entraînent leur mort. Elles ciblent des voies intracellulaires propres au développement tumoral. L'action recherchée est :

- Soit un effet cytotoxique: mort cellulaire par action sur l'ADN ou sur la synthèse de protéine.
- Soit un effet cytostatique: inhibition de la division cellulaire provoquant un arrêt de la croissance de la tumeur.

I.2.2. Les types de la chimiothérapie :

Dans le traitement du cancer, la chimiothérapie peut correspondre à différents objectifs et cela selon son type :

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

2.1.La chimiothérapie curative (rémission) :

C'est la chimiothérapie qui constitue l'étape majeure (complémentaire à une autre étape le plus souvent), et qui peut amener la guérison du malade. Si elle n'est pas effectuée correctement, on fait perdre une chance majeure au patient.

Utiliser le protocole optimal et se donner les moyens de gérer les toxicités. On rangera dans cette catégorie de chimiothérapie : des leucémies, des lymphomes, des cancers du testicule, des tumeurs "embryonnaires" de l'enfant, des sarcomes osseux, des neuroblastomes, des cancers de l'ovaire, des cancers du poumon à petites cellules.

I.2.2. 2. La chimiothérapie adjuvante/néo-adjuvante:

La chimiothérapie adjuvante prescrite après l'acte le plus essentiel (chirurgie ou radiothérapie). Il ne faut pas confondre la chimiothérapie "néo-adjuvante" avec une chimiothérapie à visée curatrice, car l'acte suivant pourra "rattraper" l'échec du traitement médical. On peut ranger dans cette catégorie la chimiothérapie : des cancers du sein (néo-adjuvant ou en adjuvant), des cancers de la vessie, des cancers colorectaux.

Par contre néo-adjuvant pour but de réduire la tumeur primaire et si possible de faciliter ainsi la chirurgie d'exérèse : exemple, la chimiothérapie néo-adjuvante du sein permettant éventuellement de faire une chirurgie conservatrice valable et d'éviter le traumatisme psychique de la mastectomie.

I.2.2.4. La polychimiothérapie :

La plupart du temps, l'utilisation d'un seul médicament anti-cancéreux n'est pas suffisante pour obtenir une guérison ou même une réponse clinique de longue durée. Et c'est pour cela qu'on fait appel à la polychimiothérapie, qui est l'association de 3 à 5 molécules. Son but est la majoration de l'activité cytotoxique sans majorer sa toxicité. L'utilisation de plusieurs médicaments repose sur la recherche d'un meilleur index thérapeutique basé sur :

- ✓ La recherche d'un effet cytotoxique additif (séquentiel, simultané, complémentaire) voire synergique.

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

- ✓ l'association de molécules ayant des mécanismes d'action différents sans résistances croisées connues et sans compétition métabolique.
- ✓ La proscription de l'association de molécules à même cible de toxicité et les interactions pharmacocinétiques sont évitées.

I.2.3. Voies d'administration de la chimiothérapie [17] :

La chimiothérapie est un traitement systémique, c'est-à-dire que les médicaments de chimiothérapie circulent dans le corps au travers du flux sanguin. L'administration de la chimiothérapie peut se faire de différentes façons, appelées voies d'administration. Certains agents chimiothérapeutiques peuvent être administrés seulement par injection, alors que d'autres peuvent être pris par la bouche. La voie d'administration dépend du type de médicament employé, du but du traitement ainsi que du type de cancer et de son emplacement. Les voies d'administration sont :

- Voie orale : comprimés, capsules
- Voie veineuse périphérique : IVD, perfusions.
- Voie veineuse centrale à privilégier.
- Voie sous cutanée : cytarabine, MTX, azacitidine, bortezomib.
- Voie ophtalmique (trabeculum) : mitomycine et 5FU.
- Voie endovésicale : mitomycine C.
- Voie péritonéale : chimiothérapie hyperthermique.
- Voie intrapéritonéale (chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP).
- Voie intrahépatique : chimioembolisation par un catheterarteriel permet l'administration de doxorubicine diluée à un radio-opacifiant dans les tumeurs hépatiques.

I.2.4.Efficacité du traitement chimiothérapeutique [9]:

Sachant que la majorité des cellules tumorales se multiplient plus rapidement que les cellules saines, les molécules impliquées directement ou indirectement dans les mécanismes de prolifération cellulaire, et plus particulièrement l'ADN nucléaire et les protéines nucléaires associées, représentent de multiples cibles privilégiées des traitements antitumoraux classiques. Afin d'augmenter l'efficacité du traitement, les agents cytotoxiques peuvent être associés dans le cadre d'un protocole de polychimiothérapie. L'utilisation simultanée de plusieurs médicaments repose sur la recherche d'un meilleur indice

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

thérapeutique, basé sur l'utilisation de molécules ayant des mécanismes d'actions différents. Par exemple, le 5-FU combiné à la leucovorin est le seul protocole depuis plus de 40 ans, à montrer la plus forte activité contre les cancers colorectaux. Depuis peu, le protocole (combinaison de l'oxaliplatine par voie intraveineuse et de la capecitabine par voie orale) a montré son efficacité chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique.

I.2.5. Agents chimiothérapeutiques :

On divise habituellement les agents chimiothérapeutiques en différentes classes. Chacune d'elles regroupe différents types d'agents en fonction de leur action, de leur structure ou de leur source. Certains agents semblent correspondre à plus d'une classe. D'autres XELOX n'entrent dans aucune classe [15] :

I.2.5.1. Les antimétabolites :

Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques, première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire. On peut classer ces antimétabolites en deux sous-classes :

- les inhibiteurs d'enzymes indispensables, dont le prototype est le méthotrexate
- les médicaments leurres.

On peut en rapprocher une troisième classe de médicaments, représentée par la L-asparaginase qui détruit le pôle de L-asparagine circulante, et prive les cellules cancéreuses.

I.2.5.1.1. Le Méthotrexate :

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. Le méthotrexate pénètre dans la cellule par une voie de transport actif des folates réduits. Du fait de la polyglutamation du méthotrexate induite par l'enzyme folylpolyglutamylase synthétase (FPGS), la durée de l'effet cytotoxique de la substance active dans la cellule augmente. Le méthotrexate est une substance phase-dépendante dont la principale action est dirigée sur la phase S du cycle cellulaire. Il agit généralement de façon plus efficace sur les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales,

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

l'épithélium cutané, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie. Comme la prolifération des cellules malignes est plus importante que celles des cellules normales, le méthotrexate peut ralentir leur prolifération sans causer cependant de dommages irréversibles aux tissus sains. On peut l'utiliser :

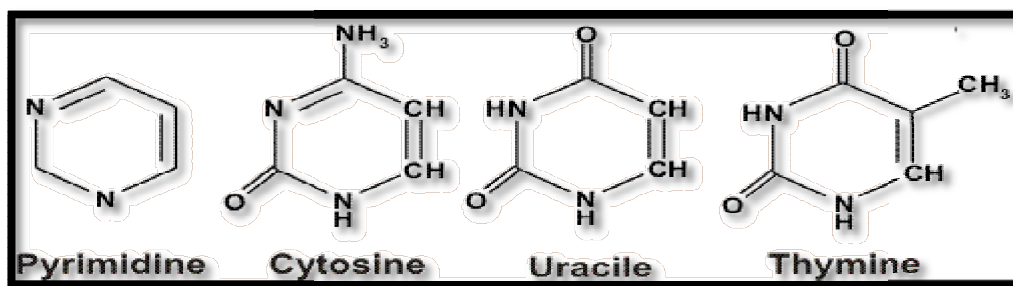
- soit à doses standard, seul, (30 à 50 mg/m²)
- soit à fortes doses, pouvant atteindre des doses de l'ordre de plusieurs grammes,

En administrant peu après son "contrepoison" l'acide folinique. Une telle technique nécessite l'utilisation de dosages sériques du Méthotrexate. L'activité du Méthotrexate est très différente selon la dose utilisée.

I.2.5.1.2. Les substances leurres :

Ce sont des substances "frauduleuses", qui en raison d'une structure chimique semblable à des composants métaboliques intermédiaires indispensables (les bases azotées), sont acceptées comme substrats, par l'organisme et vont s'incorporer dans l'ADN, à la place des bases puriques et pyrimidiques. Il y a donc une mauvaise synthèse du brin d'ADN. Lors de la réplication, la synthèse d'un nouveau brin d'ADN est impossible et les protéines de la multiplication cellulaire notamment ne sont pas produites. La transcription étant elle aussi impossible. La division est alors rendue impossible. On peut distinguer :

a- les anti-pyrimidiques : Ces médicaments vont ressembler à la cytosine, à la thymine ou à l'uracile.



- **Figure I.7 :** les structures chimiques de la Pyrimidine, la Cytosine, l'Uracile et la Thymine.

Citons les médicaments classiques :

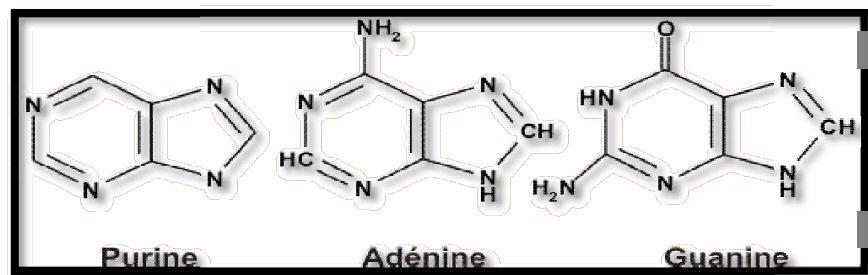
Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

- le 5-Fluoro-Uracile.
- la Cytosine Arabinoside.

Et d'autres plus récents, d'activité plus variée :

- la Gemcitabine.
- la Capécitabine.
- le Tégafur.

b-les anti-puriques : Ces médicaments vont ressembler à la guanine ou à l'adénine



- **Figure I.8:** Structure chimique de la Purine, l'Adénine et la Guanine.

Citons les médicaments classiques :

- la 6 Mercapto-Purine.
- la Thio-Guanine.

Et d'autres plus récents, d'activité plus variée :

- la Cladribine.
- la Fludarabine.
- la Pentostatine.

I.2.5.2.Poisons du fuseau cellulaire:

Ces substances agissent pendant la mitose elle-même, quand les chromosomes dédoublés doivent migrer le long des tubules du fuseau cellulaire, vers un des deux pôles,

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

avant la séparation des cellules. Ces substances sont voisines, mais avec des toxicités et des actions un peu différentes :

- la vincalécoblastine (Velbé).
- la vincristine (Oncovin).
- la vindésine (Eldésine).
- la vinorelbine (Navelbine)

Ces produits sont très actifs par voie intra-veineuse stricte. Leur toxicité majeure concerne la formule sanguine, mais également l'atteinte neurologique périphérique et le risque d'occlusion.

I.2.5.3. Antibiotiques cytotoxiques:

Les antibiotiques cytotoxiques produisent généralement leurs effets antimitotiques par des interactions directes avec l'ADN.

✓ Anthracyclines :

La doxorubicine est le principal représentant de cette classe. Son effet antiprolifératif est lié à plusieurs activités. D'une part il forme des liaisons avec l'ADN, inhibant la synthèse de l'ADN et de l'ARN, mais son activité cytotoxique principale semble liée à une interaction avec la topoisomérase-II, dont l'activité est très augmentée au moment de la division cellulaire. De façon schématique, la doxorubicine s'intercale dans l'ADN (agent intercalant) et stabilise le complexe topoisomérase-II/ADN, produisant des cassures de la chaîne et une défaillance de la réplication. La doxorubicine est administrée par voie IV (IV-stricte en raison de l'effet caustique en cas d'extravasation) et rapidement distribuée dans les tissus de l'organisme, à l'exception du système nerveux central. Elle est principalement éliminée par voie biliaire. En plus des effets indésirables généraux des antimitotiques, elle possède une cardiotoxicité, liée à la dose cumulée, se manifestant par des troubles du rythme et évoluant vers l'insuffisance cardiaque sévère. La doxorubicine provoque fréquemment des alopecies sévères.

✓ Bleomycines :

Les bleomycines sont des glycopeptides chélateurs de métaux qui dégradent l'ADN provoquant des fragmentations de la chaîne et la libération des bases (agent scindant, « ciseaux chimique »). On pense que leur action sur l'ADN est liée à la libération de radicaux libres par

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

chélation de l'ion ferreux puis oxydation générant des ions superoxyde. La bleomycine est active en phase G2 durant la mitose mais aussi sur les cellules qui ne sont pas en division (G0). Le produit est administré par voie iv, rapidement distribué et éliminé par voie rénale sans métabolisation, avec une demi-vie de 2h. La bleomycine est un des rares antimitotiques dépourvu de myélotoxicité. Son effet indésirable le plus sérieux est la fibrose pulmonaire irréversible, survenant dans 10 % des cas et fatal dans 1 % ; des réactions immuno-allergiques sont également observées ainsi qu'une toxicité cutané-muqueuse et une melanodermie.

✓ Dactinomycine :

Antibiotique dérivé de streptomycètes, est un agent intercalant bloquant la transcription de l'ADN en perturbant le mouvement de l'ARN polymérase le long de la chaîne d'ADN. Il agit également via la topoisomérase-II. C'est un produit particulièrement actif sur les cellules cancéreuses à vitesse de division rapide. Ses effets indésirables sont représentatifs de ceux de la plupart des antimitotiques. Il est administré par voie IV, rapidement éliminé, et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

I.2.5.4.LesTaxanes :

Leur mécanisme d'action est différent : ils entraînent un rassemblement et une stabilisation des microtubules cellulaires, en équilibre normalement avec la tubuline soluble. Un certain nombre de fonctions cellulaires vitales sont ainsi perturbées : mitose, maintenance de la morphologie cellulaire, changement de formes, formation des neurones. Les cellules sont arrêtées dans leur division en G2 + M. Deux drogues existent à l'heure actuelle à la disposition des cliniciens :

- le paclitaxel (Taxol™)
- le docétaxel (Taxotère™)

I.2.5.5.Topo-isomérases de type I :

Il existe peut-être physiologiquement d'autres types de topo-isomérases. Ceux-ci ont été décrits principalement grâce à la découverte de médicaments à fonctions anti-topoisomérase[9].

• Anti-topoisomérase de type I :

Il existe actuellement deux médicaments de ce type :

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

- Irinotécan (Campto™)
- Topotécan (Hycamtin™)

L'action des anti-topoisomérases de type I est d'empêcher la reconstitution du brin de l'ADN après le clivage, inhibant la synthèse correcte du ADN. Il s'agit de produits relativement nouveaux, assez toxiques du point de vue hématologique (et digestif lorsqu'ils sont administrés par voie orale sous forme de diarrhée importante). Leur place réelle dans la panoplie thérapeutique n'est pas encore parfaitement définie.

I.5.6. Topoisomérase de type II [15] :

La topo-isomérase de type II se lie aux deux brins de l'ADN et permet le passage d'un double brin à travers cet orifice, et à l'ADN de se désenrouler.

✓ Anti-topoisomérases de type II :

Deux produits répondent à cette définition :

- VP-16 ou etoposide (Vepeside*)
- VM 26 ou téniposide (Vehem *)

Ces deux derniers produits sont des alcaloïdes dérivés des podophyllotoxines de la mandragore.

Le VP-16 est un des médicaments les plus utilisés en chimiothérapie cancérologique. Sa toxicité majeure est hématologique.

I.2.5.7. Les agents alkylants [8] :

I.2.5.7.1. Définition :

Les agents alkylants sont des composés fortement électrophiles qui vont réagir avec des molécules possédant des radicaux nucléophiles tels que les groupements -SH, -OH, -COOH ou -NH₂ que l'on retrouve dans les acides nucléiques et les protéines (figure II.5).

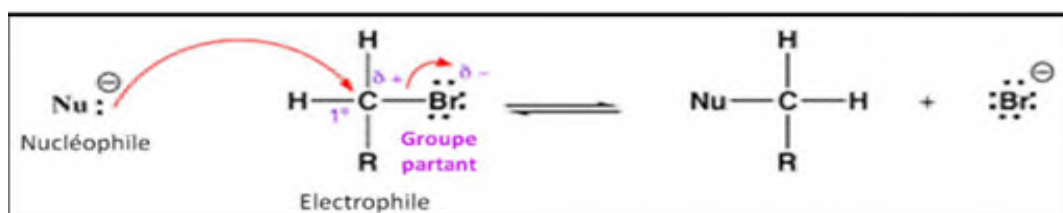


Figure I.9: Réaction chimique entre un nucléophile et un électrophile, formation d'une liaison covalente.

L'interaction par liaison covalente entre l'agent alkylant et l'ADN (**figure I.11**) produit différents types d'adduits:

- en fonction de l'isomérisation et du métabolisme de l'alkylant, la fixation se fait de manière partielle ou quasi-complète.
- monovalents (sur un nucléotide) ou bivalents (l'alkylant relie deux nucléotides adjacents pour former des ponts inter- ou intra-brins) (**Figure I.12**)
- au niveau de sites plus ou moins préférentiels au sein de l'ADN.
- Qui modifieront la structure de la double hélice (stabilisation/déstabilisation).

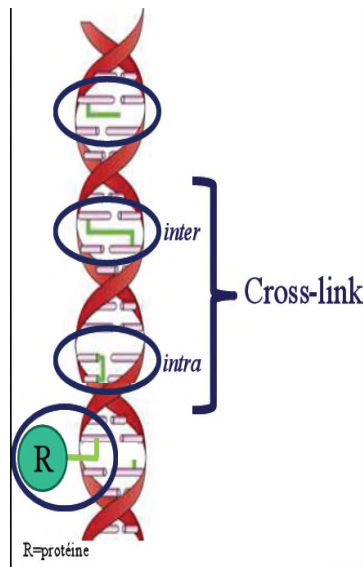
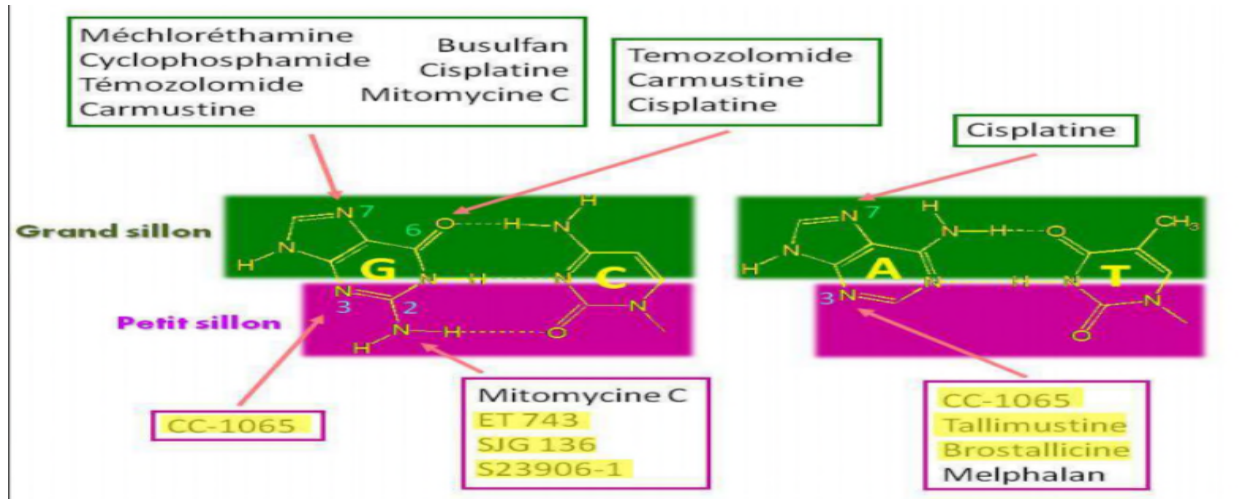


Figure I.10 : Interactions mono ou bivalentes produites par les agents alkylants.

Les agents alkylants se fixent principalement au niveau des bases puriques, plus particulièrement au niveau des guanines, qui présentent quatre sites potentiels de fixation (N2, N3, N7 et O6), alors que les adénines n'en présentent que deux (N7 et N3). L'azote N7 de la guanine est la cible principale de l'alkylation, puisqu'il a le plus haut potentiel électrophile de l'ADN, puis les suivants ont des potentiels de moins en moins élevés : O6-guanine et N3-adénine > N2-guanine, N3-guanine et N7-adénine. Les agents alkylants présenteront une efficacité cytotoxique et une activité anti-tumorale propre.

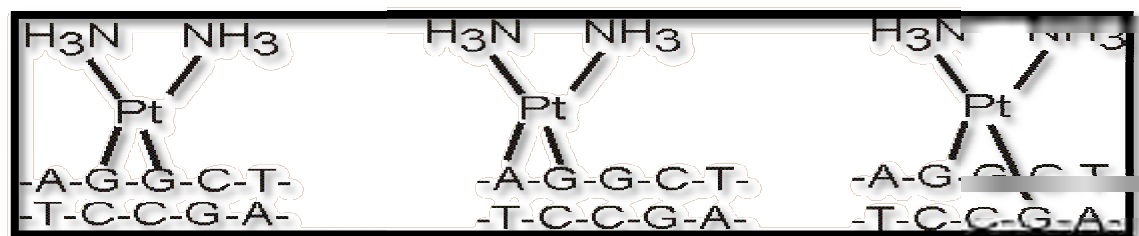


- **Figure I.11** : Sites d'interaction à l'ADN de différents agents alkylants. Les agents surlignés en jaune sont en essais cliniques.

I.2.5.7.2. Les sels de platine :

Les dérivés platinés font partis des agents anticancéreux les plus prescrits, ils sont en effet utilisés pour traiter un large spectre de tumeurs humaines.

Les sels de platine se fixent essentiellement par leurs atomes de chlore au niveau de l'azote 7 des guanines et forment des ponts entre les deux chaînes de DNA. L'effet toxique est corrélé au nombre de ponts inter-brins observés, qui peuvent demander plusieurs heures à être formés et sont ensuite séparés très lentement. Le schéma de la **figure I.14** montre les principaux ponts intra-brins observés :



Entre deux guanines

Entre une adénine et une guanine

Entre deux guanines proches.

- **Figure I.12**: Les principaux ponts intra-brins

Trois sels de platine sont actuellement utilisés en pratique quotidienne

- le cisplatine (Cisplatyl™)
- le paraplatine (Carboplatine™)
- l'oxaliplatine (Eloxatine™)

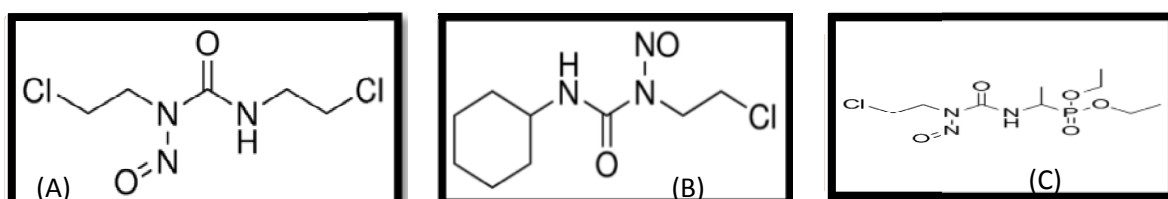
Les sels de platine sont éliminés essentiellement par les urines.

Les complexes de platine ont plusieurs effets indésirables :

- Le risque d'insuffisance rénale, particulièrement importante avec le cisplatine. Avec ce médicament, ce sont les cellules des tubules rénaux (tubulopathie) qui sont les plus touchées. Cette toxicité est contrôlée, en pratique avec une hyperhydratation permettant de maintenir une diurèse importante avec, éventuellement, adjonction de chlorure de sodium.
- Une myélotoxicité avec thrombopénie, leucopénie, anémie, plus importante avec le carboplatine qu'avec le cisplatine.
- Des troubles neurosensoriels : ototoxicité, bourdonnements d'oreilles, diminution de l'acuité auditive
- Neuropathies périphériques sont fréquentes avec l'oxaliplatine
- Des troubles digestifs, vomissements, nausées lors de leur administration.
- Une baisse des taux plasmatiques de magnésium, de calcium et de potassium

I.2.5.7.3.Les nitrosourées :

Les nitrosourées (carmustine, lomustine, fotémustine) sont des molécules liposolubles qui pourraient ainsi pénétrer dans le système nerveux central, et ont une petite activité sur les tumeurs cérébrales. Ils entraînent une myélo-suppression longue et ont un risque important de leucémies induites, probablement parce qu'ils touchent directement les cellules souches médullaires, et que les réparations des lésions induites sont longues à être effectuées.



• **Figure I.13:** Les Structures chimiques de la Carmustine(A), la Lomustine(B)

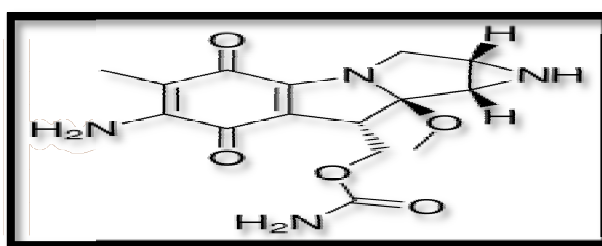
et la Fotémustine(C)

Les principaux médicaments utilisés en clinique sont :

- la carmustine (BICNU™)
- la lomustine (Bélustine™)
- la fotémustine (Muphoran™)

I.2.5.7.4. La mitomycine :

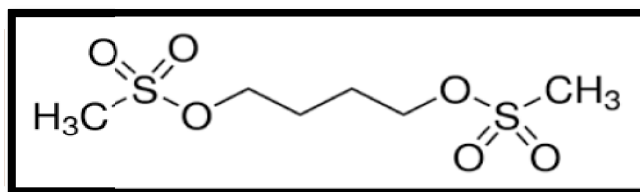
La mitomycine est utilisée dans le traitement du cancer du sein, du colon et de la vessie. Elle exerce son action probablement par une activité alkylante. Un mode d'administration original est l'administration intra-vésicale.Elle interagit avec l'azote en position 7 ou 2 des guanines via le groupement aziridine après activation in vivo par des flavoréductases. Son activité est donc sélective des régions hypoxiques des tumeurs solides.



- **Figure I.14:**Structure chimique de la mitomycine

I.2.5.7.5. Les moutardes souffrées ou alkyl-sulfonates :

Le busulfan (ou Misulban®) est un agent alkylant bifonctionnel qui interagit avec l'azote en position 7 des guanines. Il n'est indiqué que dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC).



- **Figure I.15:**Structure chimique du Busulfan

I.2.5.7.6. Les moutardes azotées :

L'azote moutarde est un cytotoxique anti-cancer. Ces molécules sont toutes chimiquement liées au gaz moutarde utilisé comme gaz de combat pendant la première guerre

Chapitre1 : Définitions,Cancer,Pathologie et traitement

mondiale. Leur formule de base est R-N-bis-(2chloroethyl). Dans l'organisme, chacune des chaînes latérales 2-chloroethyl est cyclisée avec libération d'ion chlore. Le dérivé éthylène - ammonium ainsi formé est très hautement réactif et peut réagir avec l'ADN ou d'autres molécules.

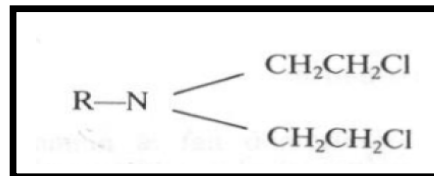


Figure I.16:Structure des moutardes azotées

Les principaux médicaments de ce groupe sont :

- la ChlorméthineCaryolysine®
- le cyclophosphamideEndoxan®
- le MelphalanAlkéran®
- le ChlorambucilChloraminophène®
- l'ifosfamideHoloxan®
- l'EstramustineEstracyt®

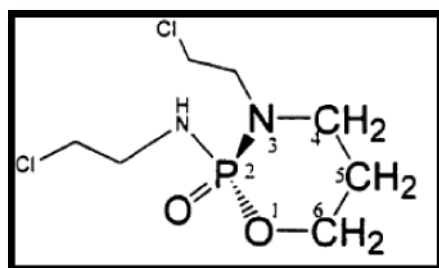
Chapitre II : l'Agent alkylant

l'IFOSFAMIDE

II.1. L'agent alkylant : Ifosfamide

II.1.1. Présentation [18] :

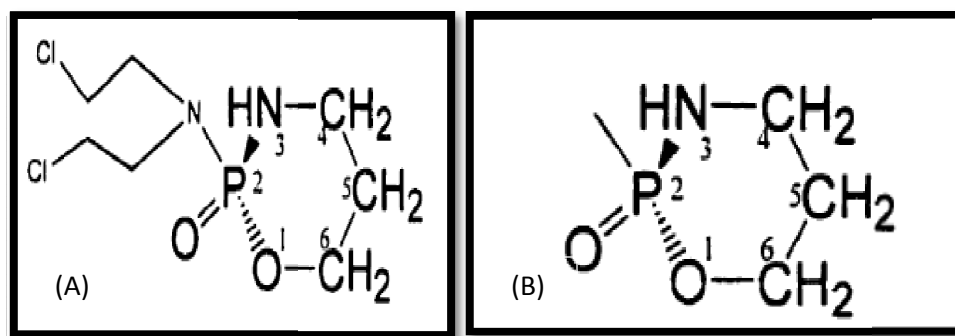
Les oxazaphosphorines représentent un groupe important d'agents ayant une activité antinéoplasique et immuno modulatrice. Le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont les agents les plus connus et les plus utilisés de ce groupe. Parmi les membres de cette famille existent aussi : le trofosfamide, le mafosfamide, le glufosfamide, le bromofosfamide, etc. Le cyclophosphamide a montré ses effets antinéoplasiques pendant les années 1940, et il a été introduit dans les protocoles de chimiothérapie. L'ifosfamide (figure II.1), à son tour, est entré en clinique en fin des années 1960, depuis son introduction il est utilisé dans de nombreux protocoles de chimiothérapie chez les adultes ainsi que chez les enfants.



• **Figure II.1 :** Structure chimique de L'IFOSFAMIDE.

II.1.2. Définition [19] :

L'ifosfamide ou le (N,3-(bis(2-chloroethyl)-tetrahydro-2H-1,3,2 oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide), est un agent alkylant bifonctionnel oxazaphosphoré, appartenant à la famille des moutardes azotées. Il possède deux groupes chloroéthyl, l'un sur l'azote exocyclique et l'autre sur l'azote endocyclique de l'oxazaphosphorine. Il possède une analogie structurale avec le cyclophosphamide, plus connu sous le nom d'Endoxan®, et diffère de ce dernier seulement par la position du groupement chloroéthyle qui est réparti entre les atomes d'azote endocyclique (position 3) et exocyclique (position 2).



- **Figure II.2:** les structures Chimiques.(A) [oxyde-2,2 tétrahydro-2[H]1,3,2-oxazaphosphorine], (B) Cyclophosphamide

II.1.3.les propriétés pharmaceutiques et physico-chimiques [19] :

Les propriétés pharmaceutiques et physicochimiques de l'Ifosfamide sont présentées dans le (Tableau II. 1).

Marque de commerce	IFEX ®(États-unis et Canada); Mitoxana®(Grande-Bretagne); Duvaxan® (Argentine); Tronoxal® (Espagne); Ifoxan® (Israël); Ifomide® (Japon); Holoxan®(autres pays utilisateurs).
Nom Propre	Ifosfamide
Sigles	IFM, IFX
Classe pharmther	Alkylant (moutarde à l'azote)
Laboratoire	BAXTER, ASTA Médica
Classe ATC	L01AA06
Statut	AMM - Réservé à l'usage hospitalier Prescription restreinte aux oncologues, cancérologues et hématologues
Formule empirique	$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$
Poids moléculaire	261.09 g/mol
Point de fusion	48-51°C
Solubilité	Plus de 10% dans l'eau , l'alcool, éther
pH	5.5 dans une solution de 5% p/v
Stabilité	Concentration : 0,6 à 40 mg/ml. Vecteur : glucose 5 % ou NaCl 0,9 % Contenant : verre, PVC Lumière : oui

	Température :4°C ou 25°C Durée :96 heures
--	--

- **Tableau II.1** : Propriétés pharmaceutiques et physico-chimiques de l'ifosfamide

II.1.4. Pharmacologie

Du mot grec “ Pharmakon ” qui veut dire remède, est une discipline ayant pour objet l'étude des interactions entre les médicaments et les organismes vivants. Elle se différencie de la pharmacie qui fabrique et dispense le médicament. Les enjeux en relation avec le médicament sont à la fois scientifiques, économiques et de santé publique. Etudier les mécanismes d'action et les effets des différents médicaments permet d'avancer dans la connaissance des processus biologiques et des mécanismes physio-pathologiques mis en jeu dans la genèse et le développement des différentes maladies. C'est un enjeu de santé publique car les objectifs thérapeutiques ne se cantonnent pas à l'amélioration fonctionnelle des patients mais à la prévention des événements morbides conditionnant le pronostic d'une maladie

L'histoire du développement et de l'efficacité thérapeutique des différents médicaments a abouti à la pratique d'une médecine basée sur les preuves. On exige ainsi d'un médicament qu'il fasse la preuve de son efficacité. Elémentaire, mais pas si simple en pratique. En effet la démonstration d'efficacité thérapeutique d'un médicament quel qu'il soit passe par la réalisation d'essais cliniques de méthodologie rigoureuse permettant de répondre clairement aux objectifs définis au départ et pas après. L'expérience nous a appris que ce n'est pas parce qu'un médicament présente telle ou telle propriété pharmacologique, qu'il entraîne forcément tel ou tel bénéfice dans telle ou telle pathologie [18].

Elle comprend deux sciences complémentaires [20] :

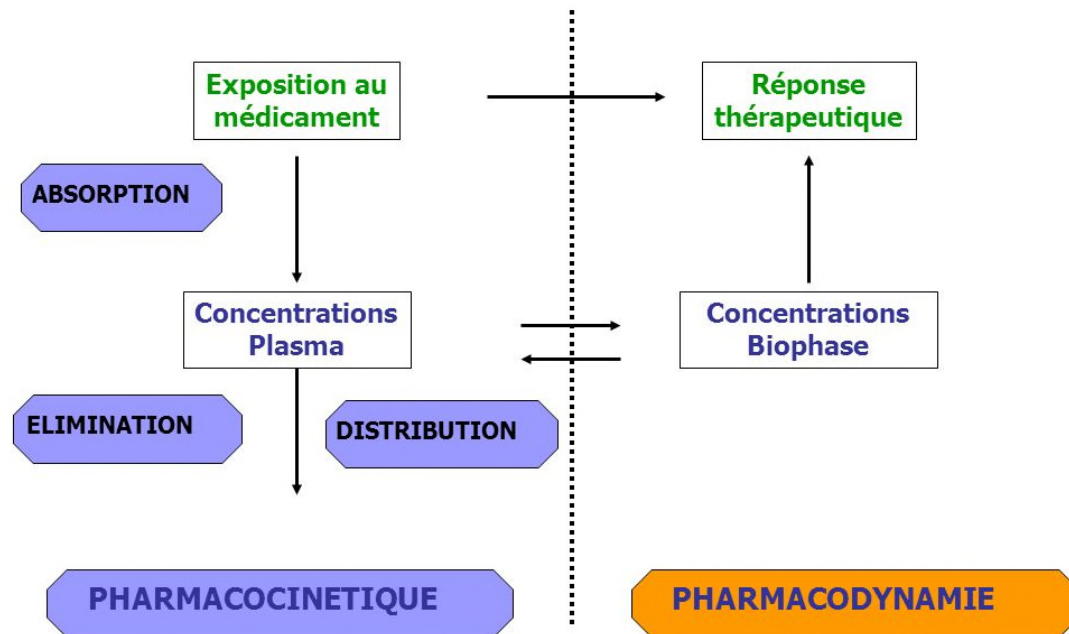
- La pharmacodynamie
- La Pharmacocinétique

II.2. Pharmacodynamie :

Qui évalue l'intensité et la durée de l'effet pharmacologique. C'est donc l'action du médicament sur l'organisme (Voir schéma ci-dessous)

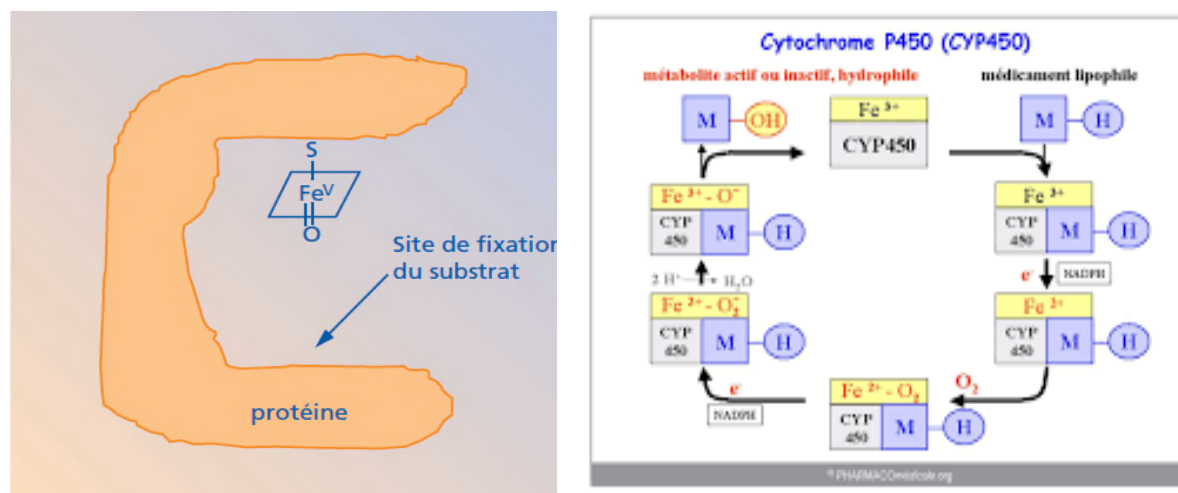


Les étapes de la genèse d'un effet



• **Figure II.3 :** Schéma des étapes de la genèse d'un effet.

- **Notions à retenir :**
- **Les cytochromes P-450 :** constituent le système enzymatique microsomial le plus important et le plus étudié. Ils sont impliqués dans l'activation ou l'inactivation d'une grande variété de substrats, qu'il s'agisse de composés xénobiotiques (médicaments, hydrocarbures, insecticides, carcinogènes ou pro-carcinogènes) ou endogènes comme les stérols, les hormones stéroïdiennes et les prostaglandines. Ces sont des **hémoprotéines** dont la structure est schématisée (**figure II.4**) qui diffèrent par leur poids moléculaire, leurs propriétés spectrales, leur spécificité de substrats et leur pouvoir catalytique. Les P-450 sont des enzymes membranaires principalement localisés dans la membrane du réticulum endoplasmique. Le foie constitue l'organe principal d'expression des **mono-oxygénases** dépendantes des P-450. Ils ont aussi été mises en évidence dans d'autres organes comme la muqueuse intestinale, le poumon, le rein, le cerveau, la membrane nasale, la vessie, les testicules, les glandes surrénales, la peau, le placenta, le fœtus, l'utérus et les cellules mésothéliales pulmonaires [16].



• **Figure II.4:** mode d'action de CYP450

En résumé, la partie héminique du CYP (de structure tétrapyrolique), avec un atome de fer à l'état ferreux (Fe^{2+}), est capable de fixer l'oxygène moléculaire et de l'activer. Cet oxygène activé est ensuite transféré sur le médicament fixé sur la partie protéique du CYP, qui forme une "poche", en regard de l'atome de fer alors à l'état ferrique (Fe^{3+}). Cette réaction nécessite du NADPH et des réductases, qui vont transformer l'atome de fer de l'état ferrique à l'état ferreux, pour que le cycle d'oxydation puisse à nouveau fonctionner [21].

Les P-450 ont été classifiés sur la base de leur degré global de similitude par rapport aux séquences des acides aminés, des protéines et des séquences de nucléotides des gènes. Ils constituent une superfamille regroupant plusieurs familles, qui elles-mêmes sont divisées en sous-familles. Les gènes et les ADN codants sont appelés (CYP) ainsi que leurs protéines correspondantes. Les enzymes du P-450 ayant une homologie structurale inférieure à 40%, sont classées en différentes familles par un chiffre arabe par exemple CYP1, tandis que celles ayant 40-55% d'homologie structurale, sont classées en différentes sous-familles et désignées par les lettres majuscules (comme par exemple 2A, 2B, 2C, 2D, 2E etc...). Cependant, les protéines ayant une homologie de séquence supérieure à 55% ont été identifiées comme membres de la même sous-famille et représentées par un autre chiffre arabe (par exemple, 2A1, 2A2, 2A3, etc...) [19].

II.2.1. Propriétés pharmacodynamiques de l'ifosfamide [19] :

II.2.1.1. Mécanismes d'action de l'ifosfamide :

La grande majorité des médicaments anticancéreux exercent leur action cytotoxique sur les cellules cancéreuses par l'intermédiaire d'une interaction directe ou indirecte avec l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'IFF fait partie de ce groupe d'agents alkylants bifonctionnels, dont la moutarde à l'azote (méthyl-bis (chloroéthyl) amine) est le chef de file qui réagit directement en remplaçant un proton d'une molécule par un groupement alkyle.

L'IFF est activé par une oxydation hépatique dépendante du cytochrome **P-450** qui génère le métabolite responsable de son activité alkylante. Ce métabolite est la moutarde isophosphamidée (**IPM**) (N-N'-bis (2-chloroéthyl) phosphate diamide (**Figure II.4**) dont nous verrons la provenance dans la section II.2.2 (**page 42**) décrivant le schéma du métabolisme de l'IFF.

Comme l'illustre la figure (**II.5**), le processus débute par la réaction d'une cyclisation interne du groupement (2-chloroéthyle) de la chaîne latérale et est suivi par la perte d'un ion chlorure (Cl⁻) pour former un intermédiaire chargé positivement. La position N-7 de la guanine agit comme site préférentiel d'alkylation de l'ADN. L'IFF possède deux groupes alkylants qui sont une condition absolument nécessaire à l'activité alkylante de tous les agents appartenant à cette classe. Chacun de ces groupes alkylants va agir avec un centre nucléophile accepteur de l'ADN (via la position **N-7** de la **guanine**) pour aboutir à des paires de bases anormales, à des liaisons transversales et des ponts intercalaires. Il a aussi été rapporté que les ponts intercalaires de ces agents, qui bloquent la réplication de l'ADN, ont une certaine importance dans la toxicité des agents alkylants.

De plus, ces liaisons engendreraient des interférences dans la complémentarité des bases et la lecture du code génétique. L'efficacité cytotoxique de l'IFF et des autres agents alkylants peut être estimée par corrélation entre leur capacité à induire des mutations létales et l'inhibition de la synthèse de l'ADN.

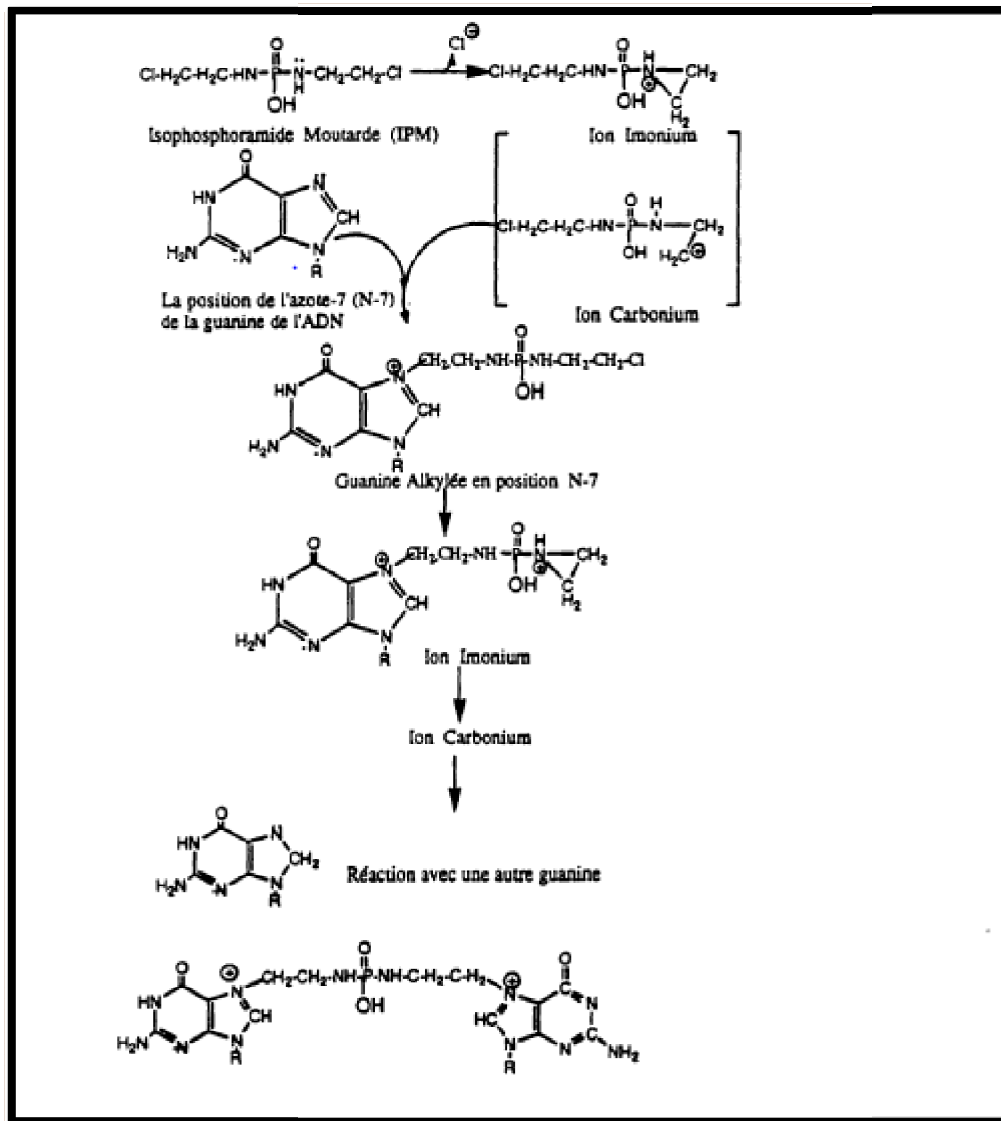
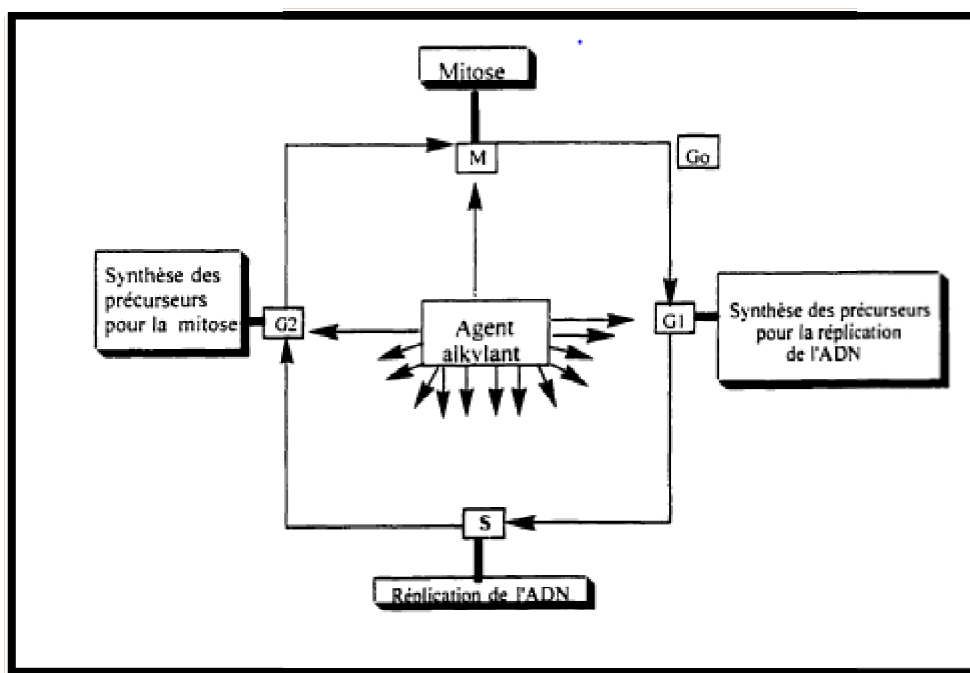


Figure II.5 : Mécanisme d'alkylation des guanines par l'agent alkylant (IPM) de l'ifosfamide.

En théorie, les agents alkylants tels que l'IFF exercent leurs effets pendant toutes les Phases du cycle cellulaire(**Figure II.5**). Ils provoquent l'arrêt de la progression des cellules dans le cycle cellulaire surtout au niveau des phases G2 avant l'entrée en mitose.

En résumé, bien que beaucoup de constituants cellulaires, incluant l'ADN, l'ARN, les protéines et les membranes cellulaires, soient alkylés, l'hypothèse prévalant néanmoins qui concerne l'activité antitumorale est que la majorité des agents alkylants produit leur effet létal en réagissant avec l'ADN cellulaire. L'azote en position 7 de la guanine est l'un des principaux sites d'action susceptible de former des liaisons covalentes avec les agents alkylants mono ou bifonctionnels. Il représente la cible principale pour déterminer l'activité biologique

des agents alkylants. De plus, leur degré de dommage au niveau de l'ADN est directement relié à leur activité cytotoxique.



• **Figure II.6 :** Représentation du cycle cellulaire.

II.2.1.2. Biotransformation hépatique de l'ifosfamide

L'IFF est une prodrogue dont l'activité cytotoxique ou la détoxification nécessite une oxydation hépatique dépendante des enzymes du cytochrome P-450. Telle que présentée à la (Figure II.5), la biotransformation de l'IFF est un processus complexe produisant plusieurs métabolites actuellement bien définis et identifiés par plusieurs chercheurs, tant au niveau des études réalisées *in vitro* que de celles réalisées *in vivo*. Malgré tout, d'autres métabolites et voies de biotransformation additionnelles continuent à être rapportés sans pour autant que l'on connaisse leur rôle en matière d'activité et de toxicité. Les deux voies métaboliques majeures connues à ce propos sont une activation via l'hydroxylation du carbone 4 dans le cycle et une oxydation des chaînes latérales de chloroéthyle via la position 3 de l'azote endocyclique dans le cycle et la position 2 de l'azote exocyclique (Figure II.5).

II.2.1.2.1. Oxydation enzymatique de l'ifosfamide en 4-hydroxy-ifosfamide (4-OH-IFF): activation

L'activation de l'IFF en position 4 dans le cycle sous l'action d'enzymes microsomiales hépatiques mène à la formation de l'intermédiaire 4-OH-IFF (Figure II.5). Ce métabolite est

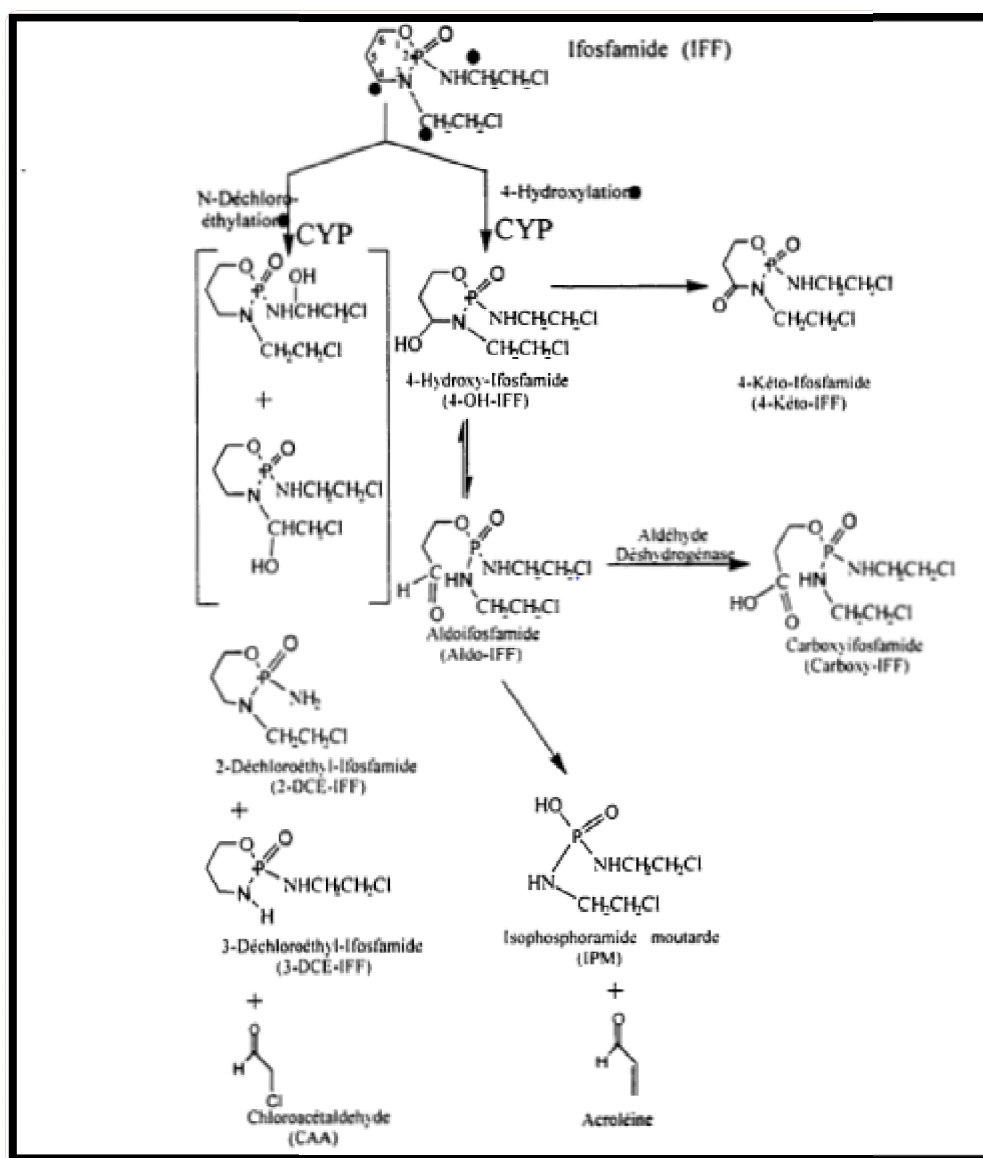
très instable dans les fluides biologiques. Le 4-OH-IFF, par ouverture du cycle, se transforme en équilibre avec son tautomère acyclique aldo-EFF. Par conséquent, ces deux métabolites ne peuvent pas, de façon indépendante, être quantifiés. La détermination quantitative du 4-OH-IFF implique automatiquement l'estimation totale du 4-OH-IFF/Aldo-IFF. Le composé intermédiaire aldo-IFF, en solution dans les liquides biologiques, se décompose spontanément en IPM, qui est principalement responsable de l'action alkylante (activité cytotoxique), et acroléine (métabolite impliqué dans la toxicité vésicale). Le 4-OH-IFF peut également être biotransformé par l'alcool déshydrogénase en un métabolite inactif le kéto-IFF; tandis que son intermédiaire aldo-IFF, sous l'action des aldéhydes déshydrogénases (ADHL) retrouvés dans plusieurs tissus (foie, rein, muqueuse intestinale), est transformé de façon irréversible en un autre métabolite inactif: le carboxy-IFF. Une augmentation dans l'expression de l'ADLH1 ou ADLH3 a été rapportée comme facteur pouvant engendrer une certaine chimiorésistance des tumeurs IFF à son analogue structural CP.

II.2.1.2.2. Oxydation enzymatique de la chaîne latérale de l'ifosfamide en

N-déchloroéthyl-ifosfamide: inactivation

L'oxydation de la chaîne latérale de l'IFF représente une voie majeure de biotransformation de plus de 50 % de la dose excrétée de l'IFF comparativement à celle de son analogue structural CP (10 %). Cette voie métabolique est associée aux effets neurotoxiques observés avec l'IFF et nécessite dans certains cas un arrêt de traitement. Les composés identifiés provenant de la désalkylation subséquente des chaînes latérales de l'IFF donnent lieu à la formation des métabolites 2-DCE-IFF, 3-DCE-IFF et le CAA. Ces métabolites sont dépourvus d'activités cytotoxiques dans les cellules cancéreuses.

Le CAA, formé dans un rapport équimolaire, est considéré comme responsable des effets neurotoxiques rencontrés exclusivement avec l'utilisation clinique de l'IFF et non pas avec le CP. Il est probablement impliqué dans les effets néphrotoxiques, cardiotoxiques.



- **Figure II.7 :** Schéma représentant le métabolisme de l'ifosfamide(*): centre chiral)

Les symptômes neurotoxiques attribués au CAA sont dus à sa structure chimique semblable à l'acétaldéhyde (un métabolite de l'oxydation de l'éthanol) et au trichloroacétaldéhyde (un composé de l'oxydation de l'hydrate de chlorale), dont les effets sur le SNC sont bien connus. Dans une étude plus récente, une tentative d'association entre les métabolites déchloroéthylés et les effets neurotoxiques de l'IFF a été réalisée.

Les métabolites 2-DCE-IFF et 3-NE-IFF sont catalysés par plusieurs enzymes appartenant à la famille du cytochrome P-450. Les enzymes du cytochrome P-450

responsables de cette seconde voie métabolique de l'IFF ont été identifiées dans des microsomes hépatiques chez le rat comme CYP2B, CYP3A, CYP2C6 et CYP2C11, et chez l'homme comme CYP3A4, CYP3A4 et CYP2B6. Les métabolites ZDCE-IFF et 3-DCE-IFF sont catalysés par plusieurs enzymes appartenant à la famille du cytochrome P-450

En résumé, nous pouvons dire que le métabolisme de l'IFF est très complexe, car il suppose un équilibre délicat entre la voie métabolique thérapeutique via l'activation du 4-OH-IFF et l'inactivation produisant l'effet toxique dose-limitante via l'oxydation des métabolites déchloroéthylés. Ces deux voies métaboliques sont catalysées par plusieurs enzymes appartenant à la famille des cytochromes P-450 telles que CYP2B, CYP2C, CYP2A et CYP3A dans les études *in vitro* réalisées sur des microsomes de foie humain et de rats. Bien que certains membres connus pour exercer un polymorphisme génétique soient impliqués dans le métabolisme de l'IFF (par exemple CYP2C), il n'existe à ce jour aucune étude décrivant une variabilité pharmacogénétique impliquant ces isoenzymes pour l'une ou l'autre des voies de transformation. Les isoenzymes des sous-familles CYP2B et CYP3A sont les deux plus importantes intervenant dans le métabolisme de l'IFF. La connaissance actuelle des enzymes du CYP-450 impliquées dans le métabolisme de l'IFF ouvre la voie à une meilleure approche qui améliorerait l'index thérapeutique de l'IFF en utilisant, soit des inhibiteurs, ou encore des inducteurs sélectifs des isoenzymes de cytochrome P-450 appartenant à des sous-familles 2B et 3A.

II.2.2. Les Propriétés Pharmacocinétiques de l'ifosfamide et son système ADME (Absorption – Distribution- Métabolisation- Élimination) [20] :

Décrivant l'évolution des concentrations plasmatiques du principe actif. Elle exprime par conséquent **l'action de l'organisme sur le médicament**. C'est aussi l'étude de la cinétique de l'absorption, de la distribution, du métabolisme, de l'excrétion des médicaments et de leurs réponses pharmacologiques, thérapeutiques et toxiques. La pharmacocinétique est une science jeune puisque ce terme n'a été employé pour la première fois par Dost qu'en 1953. Plusieurs propositions ont été faites pour tenter de la définir..

En pharmacologie clinique, le seul paramètre directement accessible est la concentration plasmatique du médicament. Toute la pharmacocinétique repose sur l'étude des variations de cette concentration qui, dans un intervalle de temps considéré, ne peut qu'augmenter, diminuer ou rester inchangée. Les différences pharmacocinétiques entre médicaments

proviennent essentiellement de la facilité avec laquelle ils traversent les membranes biologiques et de la vitesse de leurs biotransformations.

- **La voie orale [20]:** Pour exercer son activité pharmacologique, le médicament doit atteindre son site d'action. Pour cela, son passage dans la circulation générale, véhicule naturel s'avère indispensable. Celui-ci nécessite le franchissement d'une barrière physiologique : La muqueuse gastrointestinale . Ce phénomène correspond au processus de **résorption**. Le médicament franchit cet « obstacle » en quantité variable. La fraction de dose résorbée constitue le **coefficient de résorption** de la substance médicamenteuse.

Cette barrière franchie, le produit résorbé passe dans la circulation porte avant d'atteindre le foie. L'une des fonctions de cet organe consiste à transformer le médicament en composés, appelés métabolites, d'autant mieux éliminés qu'ils sont généralement hydrosolubles. L'intensité de l'intervention hépatique est variable dès le premier contact du composé avec le foie .C est l'effet du **premier passage hépatique** auquel peut s'ajouter un éventuel effet de premier passage intestinal et /ou pulmonaire.

- **Premier passage intestinal [20]:**
 - ✓ **Entérocytes :**
 - ✓ **Cytochromes P 450** (enzymes catalysant les oxydases et les hydroxylases).
 - ✓ **MDR** (Multi Drug Resistance)p GP 170 ou **P-glycoprotéine** (transporteur transmembranaire favorise le passage des PAs lipophiles et défavorisent celui des PAs hydrophiles, inhibent l'action de certains médicaments anti cancéreux, anti-inflammatoires et cardiovasculaires).
- **Premier passage hépatique :**
 - ✓ Peut conduire à une perte importante du médicament et entraîner ainsi une diminution de l'effet thérapeutique (faibles liaison protéique des PAs hydrophiles d'où élimination rapide et $t_{1/2}$ courte, inversement élimination lente des PAs hydrophobes et augmentation de $t_{1/2}$)
 - ✓ Surtout marqué pour les médicaments liposolubles (forte liaison protéiques).

- ✓ Il est saturable et soumis à des variations interindividuelles importantes (polymorphisme génétique).
- ✓ Diminue la biodisponibilité (C_{plasm} faible pour les PAs lipophiles)
- ✓ Les posologies utilisées en thérapeutique en tiennent compte.

Pour notre étude, nous nous intéressons à la voie intraveineuse de l'agent chimiothérapeutique, l'ifosfamide, administré ainsi:

- Par cette voie, le principe actif atteint la circulation sanguine, se répartit directement dans la circulation, sans subir l'effet de premier passage hépatique. On dit que le principe actif est plus biodisponible, que par voie orale : la vitesse d'action ou la quantité de médicament qui agit (ou les deux) est plus importante [21].

Les principaux paramètres et étapes correspondantes sur lesquels repose la pharmacocinétique sont spécifiés dans le tableau qui suit [20]:

Etapes	Paramètres pharmacocinétiques
1.Absorption	1-Biodisponibilité (F), Ct
2.Distribution	2-volume de distribution (% de liaison aux protéines plasmatiques)
3.Métabolisme	3-Clairance
4.Excrétion/élimination	4-temps de demi-vie

- **Tableau II.2 :** Les principaux paramètres étapes correspondantes sur lesquels repose la pharmacocinétique.

Ainsi la quantification des processus ADME qui s'appuie sur les deux points suivants:

- ✓ Relier la quantité de principe actif administré/ingéré aux concentrations sanguines et tissulaires.
 - ✓ Objectif : déterminer les doses externes qui conduisent à une exposition donnée.
- **Définition de chaque étape pharmacocinétique et leurs paramètres associés :**

II.2.2.1. Absorption :

Processus par lequel le composé passe de son milieu d'application dans la circulation générale [22]. Elle dépend de plusieurs paramètres tels que, les caractères physico-chimiques de la molécule (liposolubilité) qui traduisent les mécanismes de passage transmembranaires (**la résorption**), les types de sites d'administration en fonction de divers paramètres : pH ; enzymes ; vascularisation ; présence d'aliments.

Donc, le passage des médicaments à travers cette barrière est conditionné par les caractéristiques physico-chimiques. Les facteurs qui influent le plus sur le mécanisme de l'absorption par la muqueuse membranaire sont le degré d'ionisation, la polarité, la liposolubilité, la taille des molécules ou la structure tridimensionnelle, la forme galénique et la voie d'administration. De ce fait, nous avons trois types de modes de passage :

✓ **La Diffusion passive** : C'est le mode d'absorption le plus répandu des médicaments. La diffusion de la substance se fait dans le sens du gradient de concentration existant de part et d'autre de la membrane. Le transfert de matière se fait selon le modèle de Fick, du milieu le plus concentré vers le compartiment le moins concentré. Le rôle de la membrane est passif.

Dans ce cas la vitesse de diffusion V du médicament (PA) à travers une membrane peut s'exprimer par la loi de diffusion de Fick :

$$V = \frac{dQ}{dt} = \frac{D \cdot S \cdot K (C_{\text{ext}} - C_{\text{int}})}{E}$$

D : coefficient de diffusion du médicament (PA) à l'intérieur de la membrane

S : surface exposée de la membrane

E : épaisseur de la membrane

K : coefficient de partage entre la membrane et la phase aqueuse

C_{ext} et C_{int} : concentration du PA respectivement à l'extérieur et à l'intérieur de la membrane.

Q : quantité en masse ou en % de masse de PA en fonction du temps.

La vitesse de passage est par conséquent directement proportionnelle à K sauf pour deux cas limites :

- Les petites molécules diffusent plus rapidement est indépendamment de la valeur de K
- Contrairement, les molécules de tailles très importantes et très lipophiles stagnent dans la membrane et sont immobilisées. Donc, elles passent difficilement de la membrane vers la solution aqueuse.

✓ Le transport actif :

On appelle transport actif le passage d'une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration. Ce système de transport est capable de former un complexe avec la molécule à transporter, la formation de ce complexe se fait sur l'une des faces de la membrane et sa dissociation sur l'autre, libérant ainsi la molécule transportée. Il nécessite à la fois un transporteur et de l'énergie. Les processus de transfert sont associés à la pompe de sodium et aux groupements phosphates terminaux de l'enzyme ATP intracellulaire

✓ La diffusion facilitée :

La diffusion facilitée se distingue de la diffusion passive par une vitesse supérieure, non proportionnelle au gradient de concentration. Les mouvements du médicament à travers la membrane par diffusion facilitée se font dans le sens du gradient et sont facilités par un transporteur soumis au phénomène de saturation, compétition

➤ **Dans notre cas, l'ifosfamide est une molécule très lipophile et a un très faible poids moléculaire, ce médicament passe de manière passive à travers les membranes physiologiques, dont la barrière hémato-encéphalique.**

➤ **Paramètres associés :**

- **Biodisponibilité :** La biodisponibilité désigne le pourcentage du médicament administré qui parvient dans le compartiment central. Après administration intraveineuse, l'ASC obtenue correspond à une biodisponibilité qui, par définition, est de 100%.

❖ Absorption de l'ifosfamide et sa biodisponibilité [19] :

L'IFF est administrée par voie orale ou i.v. Mais le mode d'administration préféré est la voie i.v. La biodisponibilité après administration sous-cutanée de l'IFF avec l'agent uroprotecteur mesna, pendant une période de 10 heures et 5 jours, était de l'ordre de 90 à 100 %, suggérant ainsi une complète absorption de l'IFF par cette voie.

Donc l'absorption de l'ifosfamide obéit à la loi de **Fick** avec un mode de transport passif sous un gradient de concentration.

II.2.2.2. La Distribution :

Après résorption consécutive à une injection intravasculaire, le médicament se trouve dans la circulation générale. Le sang joue un rôle de véhicule :

- Par les hématies mais surtout avec les protéines circulantes (albumines- α_1 glycoprotéine acide) susceptible de fixer la substance médicamenteuse (**fixation protéique**) il en résulte la formation d'un complexe **[protéine – médicament]**.

- En amenant le médicament dans tous les organes où il diffuse à vitesse variable et se fixe en plus ou moins grande quantité (**Répartition tissulaire**) .

Fixation de la substance médicamenteuse au niveau des constituants sanguins puis liaison avec les organes représentent l'étape de **distribution** du médicament [22].

L'IFF est un médicament lipophile qui peut facilement franchir les membranes biologiques après une administration par voie i.v. ou orale pour ainsi se répandre dans les érythrocytes, les protéines plasmatiques, le liquide céphalo-rachidien, les poumons, le foie et les reins. Très peu de changement a été observé dans le rapport sang/plasma des métabolites monodéchloroéthylés. Les auteurs de cette étude pensent que les érythrocytes peuvent jouer un rôle important dans le transport et le relargage subséquent de l'agent alkylant actif dans les cellules tumorales. Une telle observation est très intéressante, mais la méthodologie analytique laborieuse utilisée au cours de cette étude ne permet pas une utilisation de routine des érythrocytes comme milieux biologiques pour le suivi thérapeutique de l'IFF. Elle sert surtout d'information de référence.

Les études pharmacocinétiques ont aussi démontré que l'IFF et ces métabolites sont présents dans le liquide céphalo-rachidien dans l'ordre suivant selon le rapport CSF/plasma: $IPM > 3\text{-DCE-IFF} > 2\text{-DCE-IFF} > CXIFF$. Les concentrations cérébrales pour l'IFF et ces métabolites, en terme de pourcentage de concentrations plasmatiques, sont présentées dans l'ordre suivant : $IPM (89\%) > 3\text{-DCE-IFF} (89\%) > 2\text{-DCE-IFF} (67\%) > CXIFF (33\%)$. La présence importante dans le cerveau de ces métabolites monodéchloroéthylés, d'où provient le CAA, suggère davantage l'implication de ces derniers dans la pathogénèse neurotoxique observée avec l'IFF [14].

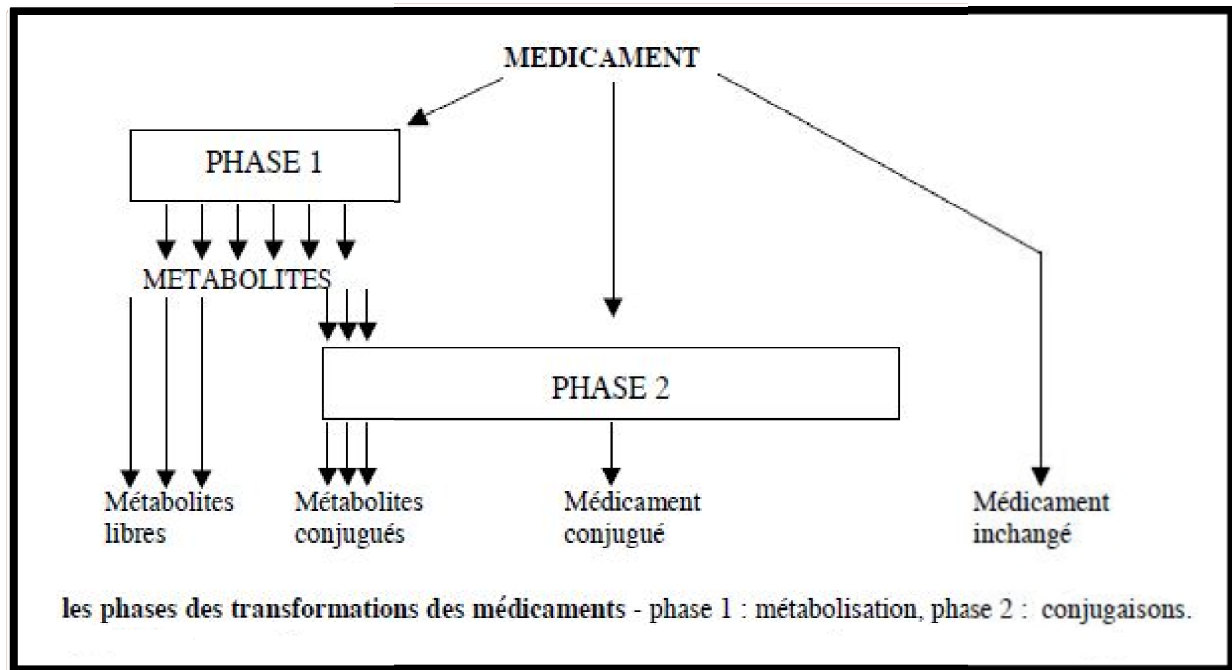
➤ **Paramètres associés :**

- **Le volume de distribution :** Le volume apparent de distribution (V_d) est le volume fictif, exprimé en litres ou en litres par kilogramme, dans lequel se serait distribué le médicament en supposant que sa concentration soit homogène, c'est-à-dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma. On a $V_d = \text{dose} / C_0$ (concentration initiale pour l'IV ou maximale pour la VO) [20].

Le volume de distribution (V_d) de l'IFF est très petit et proche de celui de l'eau corporelle totale, environ 0.7 l/kg, indiquant une bonne distribution intra et extracellulaire. La fixation aux protéines plasmatiques de l'IFF est faible (**environ 12-24%**) Cependant, une fixation protéinique beaucoup plus importante a été rapportée pour le métabolite **IPM (environ 67%)** [13].

II.2.2.3. Métabolisme [20] :

C'est une biotransformation du $PA_{(s)}$. Les transformations d'un médicament sont classées en deux phases de nature et de signification différentes selon le schéma (**figure II.8**) qui suit :



• **Figure II.8 :** Les phases de métabolisme.

• **Phase1 :**

Au cours de la phase 1, des réactions chimiques biologiques transforment la substance initiale en métabolites.

- le métabolite formé peut être pharmacologiquement actif. C'est un processus d'activation. Il contribue à tout ou une partie de l'action thérapeutique du produit. Son pouvoir est plus ou moins grand par rapport au composé initial. Certaines substances (précurseurs ou pro drugs), inactives par elles-mêmes, sont ainsi transformées en molécules actives in vivo.

- le métabolite formé peut être dangereux pour l'organisme qui le fabrique. On parle de « métabolite réactif ». Il s'agit surtout de radicaux libres doués d'une forte réactivité chimique, capables de se fixer sur les protéines tissulaires et d'être ainsi à l'origine d'accidents thérapeutiques (hépatites en particulier) ou même de cancers ; d'autres peuvent être allergisants ou photosensibilisations.

- les métabolites formés peuvent être inactifs (inactivation) ou moins actifs (désactivation) que la molécule initiale. C'est le cas le plus fréquent. Outre des modifications structurales qui peuvent ne pas être favorables, ceci est dû à l'accroissement de l'hydrosolubilité ; par apparition de groupements polaires, l'aptitude de la substance à pénétrer dans les cellules est diminuée et l'élimination rendue plus aisée.

- **Phase 2 :**

La phase 2 est constituée par les processus de conjugaison, c'est-à-dire par l'union du médicament et d'une molécule ou d'un radical provenant du métabolisme intermédiaire. Les conjugaisons aboutissent, sauf exception, à l'inactivation de la substance. Les conjugués sont en règle des acides (plus rarement des bases) forts, ionisés, hydrosolubles et facilement éliminés.

La composition entre elles de ces deux phases aboutit à proposer à l'élimination quatre types de molécules : le médicament intact, des métabolites libres (phase 1), le médicament conjugué (phase 2), des métabolites conjugués (phase 1 + 2). Les métabolites étant susceptibles d'être nombreux et les conjugaisons multiples, on peut aboutir à un mécanisme d'une grande complexité.

En général, seulement une ou deux voies de métabolisme prédominent pour chaque médicament..

➤ **Paramètres associés [20]:**

- **La Clairance :** La clairance est la fraction d'un volume théorique du plasma totalement épuré (c'est-à-dire ne contenant plus le médicament concerné) par unité de temps. la clairance globale ou totale (Cl_{tot}) est la fraction du volume apparent de distribution, V_d , qui est totalement épurée par unité de temps. On conçoit que la clairance totale dépend de la constante d'élimination et donc de la $T_{1/2}$ et du V_d . La clairance est une constante en cinétique linéaire.

$$Cl_{tot} = \ln 2 \cdot V_d / T_{1/2} = k \cdot V_d$$

La clairance totale correspond aussi à la somme des clairances partielles parmi lesquelles :

- La clairance rénale
- La clairance hépatique
- La clairance par d'autres organes de métabolisme.

➤ Principales relations mathématiques

- Clairance totale ou systémique :

$\text{Dose} = \frac{Cl_t * AUC_{IV}}{F}$ et $F=1$ pour la voie intraveineuse donc :

$$Cl_s = \frac{\text{dose}_{IV}}{AUC_{IV}}$$

- F : coefficient d'absorption
- AUC_{IV} : air sous la courbe de la voie intraveineuse.

La clairance d'un organe quelconque dépend du débit sanguin de cet organe et du coefficient d'extraction du composé par cet organe.

$$Cl_{org} = Q_{org} \times E_{org}$$

- Q_{org} : débit sanguin de l'organe.
- E_{org} : coefficient d'extraction de l'organe.

- **Filtration glomérulaire [21] :**

Lorsque une substance est uniquement au niveau glomérulaire et ne subit ni sécrétion, réabsorption, la vitesse de filtration égale d'excrétion : dans ce cas précis :

$$Cl_r = DFG * C_{urine} / C_{plasma}$$

- **DFG** : débit de filtration glomérulaire

II.2.2.4.Elimination [20]:

Les substances médicamenteuses sont totalement excrétées soit sous forme originelle soit sous forme de métabolites. Ces mécanismes font appel aux mécanismes généraux de diffusion passive et dans certains cas à un processus actif avec une dépense d'énergie mise en jeu.

Les grandes voies d'élimination :

- l'excrétion rénale
- l'excrétion biliaire (dans le foie par la vésicule)

Les autres voies d'élimination :

- l'excrétion salivaire
- l'excrétion pulmonaire
- l'excrétion par les glandes

Les reins sont les principaux organes d'élimination (dans le néphron, par la filtration glomérulaire et l'excrétion tubulaire)

La condition essentielle de passage dans les urines est l'hydrosolubilité

La plupart des transformations que subissent les médicaments (oxydations et conjugaisons en particulier) augmentent l'élimination et accroissent leur aptitude à être rejetés par voie urinaire.

Elle regroupe

–l'ensemble des mécanismes d'élimination des médicaments, représentant la Capacité d'un organe à épurer totalement le volume de fluide par unité de temps.

➤ Paramètres associés :

- **Le temps de demi- vie :** La demi-vie plasmatique d'un médicament ($T_{1/2}$) est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié,

❖ Cinétique plasmatique et excrétion urinaire de l'ifosfamide [19] :

L'élimination de l'IFF dépend de la capacité du système enzymatique du cytochrome P-450 dans le foie la biotransformer en métabolites actifs et inactifs et qui sont principalement excrétés dans l'urine. La cinétique plasmatique de l'IFF a été décrite par plusieurs auteurs après une administration i.v. ou orale, en dose unique ou fractionnée, et en mode d'infusion brève, prolongée ou rapide. Un nombre important de ces expériences ne diffèrent, en ce qui concerne la dose, le mode d'administration, la méthodologie analytique (parfois non spécifique) et les traitements mathématiques utilisés pour obtenir les paramètres cinétiques. De ce fait, il n'existe pas un consensus permettant de généraliser le type de modèle cinétique qui devrait être utilisé pour caractériser l'IFF.

- **La Clairance totale :**

La clairance totale (Cl_t) de l'IFF est de l'ordre de **4.48L/h/m²** t peut varier de **(4.32-5.04 L/h/m²)**. La clairance rénale (Cl_r) varie de 2.5-50.20 ml/min à des doses allant de 1.5 à 3g. Ces données suggèrent que l'élimination de l'IFF par métabolisme hépatique est très importante comparativement celle de l'excrétion rénale. Quant aux métabolites, aucune donnée n'a été rapportée, tant pour la Cl_t que la Cl_r , du moins pour le métabolite actif: le tandem 4-OH/aldo-IFF (lequel est mesuré indirectement par le produit de relargage, l'acroléine). Le besoin de développer une méthode analytique plus spécifique pour mesurer cet important métabolite, très instable dans les milieux biologiques et adaptable à des études cliniques de routine, est impératif.

- **Le temps de demi-vie d'élimination de l'ifosfamide :**

Après administration d'une dose unique ou après infusion i.v. de courte durée de l'IFF, les valeurs très variables rapportées pour le temps de demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de l'IFF dans le sang, le plasma et le sérum se situent généralement entre 4 et 8 heures (pour les plus faibles doses, de 1-2 g/m²). Par contre, une autre étude réalisée par Allen et al. (1976) avec l'IFF marquée au C¹⁴ (aux plus fortes doses 3.8 et 5.0 g/m²) montre que les concentrations sériques dans le temps évoluent selon un modèle biphasique avec une phase apparente d'élimination dont le $t_{1/2}$ est d'environ 10.3 à 19.8h (moyenne: 15 h), suggérant que le $t_{1/2}$ d'élimination de l'IFF est dose- dépendant.

- **Excrétion urinaire :**

L'élimination de l'IFF et de ces métabolites se fait en grande partie dans l'urine. Suite à l'administration par voie i.v ou orale de l'IFF, marquée au C¹⁴ ou non, sur une période de 24 à 48 heures, il a été rapporté chez l'homme que près de 11 à 50 % de la dose se trouve inchangée dans l'urine, dont 20 à 48 % est sous forme de métabolites. Les métabolites majeurs de l'IFF identifiés dans l'urine chez l'adulte se présentent dans l'ordre suivant: 3-DCE-IFF > 2-DCE-IFF > Carboxy-IFF > 4-OH-aldo-IFF ou IPM. Ça relève une variabilité intra individuelle.

II. 3.Résistance :**II.3.1.Définition [23] :**

Des cellules cancéreuses peuvent résister à un traitement soit d'emblée (résistance constitutive) soit acquérir leur résistance en cours de traitement ou lors d'une rechute alors qu'elles étaient initialement sensibles (résistance acquise). Cette acquisition de résistance peut provenir d'une pression de sélection de cellules d'emblée résistantes au sein de la tumeur initiale ou provenir de l'instabilité génétique de la tumeur qui produit des modifications de la cible des anticancéreux.

Les mécanismes de résistance aux anticancéreux sont multiples et impliquent des caractéristiques intrinsèques des tumeurs et cellules cancéreuses ainsi que de facteurs constitutionnels du patient et indépendants du traitement (terrain génétique).

➤ **Caractéristiques de la tumeur :**

Un anticancéreux peut ne pas être actif parce que les cellules tumorales se multiplient trop lentement (trop peu de cellules sont affectées à un instant donné qui est celui de l'administration du traitement), qu'elle est peu vascularisée (inaccessibilité des médicaments) ou que sa localisation rend la diffusion des médicaments difficile (barrière hématoencéphalique).

➤ **Caractéristiques génétiques du malade (terrain) :**

De nombreux anticancéreux doivent être métabolisés soit pour être rendus actifs (activation de prodrogues) soit pour être éliminés. Une réduction d'activité métabolique activatrice (irinotécan) ou une augmentation du catabolisme (cyclophosphamide, bléomycine) peuvent conduire à une réduction d'activité des anticancéreux.

➤ **Caractéristiques moléculaires de la cellule cancéreuse.**

La concentration intracellulaire du cytotoxique peut ne pas être suffisante en raison de :

- ✓ L'activité de transporteurs membranaires des médicaments : réduction de l'activité de transporteurs d'influx nécessaires à l'entrée du médicament (méthotrexate) ou surexpression de transporteurs d'efflux (majoration de la sortie) comme la

P-glycoprotéine (P-gP) qui conduit souvent à une résistance croisée (antifoliques, alcaloïdes et la Pervenche, taxanes).

✓ L'activité de systèmes enzymatiques avec une réduction de l'activation intracellulaire (antifoliques) ou une majoration de la dégradation (désamination de la cytarabine). On peut aussi observer des modifications de la cible de l'anticancéreux. Ces modifications peuvent être :

- Quantitatives : surexpression de la cible qui conduit à une posologie relative insuffisante du médicament (dihydrofolate réductase surexprimée lors d'un traitement par méthotrexate).
- Qualitatives: mutations du site de fixation du médicament (mutations des topoisomérases I et II). Finalement, on peut aussi assister à la mise en place de mécanismes de protection de la cellule cancéreuse par majoration de l'activité de systèmes de réparation de l'ADN (ERCC1 et cisplatine, Cf infra) ou protection vis à vis de la mort cellulaire programmée par apoptose par la surexpression de gènes antiapoptotiques (survivine et résistance aux taxanes) ou la répression de gènes proapoptotiques.

II.3.2 les types de la chimiorésistance [24] :

Les études biochimiques in vitro ont conduit à définir sur les plans cellulaire et moléculaire ce qu'il est convenu d'appeler la résistance « intrinsèque ». Appliqué à la situation in vivo, le concept de chimiorésistance a dû être étendu. Interviennent en effet d'autres facteurs qui relèvent de l'hôte et/ou de la tumeur. Ces facteurs expliquent que certaines cellules, résistantes in vivo, ne le soient pas nécessairement ex vivo et qu'inversement certains clones résistants ex vivo ne le soient pas in vivo. Aussi convient-il de distinguer fondamentalement la chimiorésistance intrinsèque, telle que nous l'étudions plus loin, de celle observée cliniquement. Le Tableau II.3 résume les différents types de chimiorésistance individualisés. La résistance « cinétique » a été la première correctement étudiée. Les conditions cinétiques de la croissance tumorale et l'éventuelle inadéquation à celle-ci des agents cytotoxiques utilisés, compte tenu de leur(s) différent(s) mécanisme(s) d'action au niveau du cycle cellulaire, ont contribué à la définir.

Type	Cible	Méthode d'investigation
Cinétique	Tumeur (G1)	In vivo / Ex vivo
Pharmacologique	Hôte/ Tumeur	In vivo / Ex vivo
Anatomique	Hôte/Tumeur	In vivo
Biochimique	Tumeur	In vitro

- **Tableau II.3 :** Les différents types de chimiorésistance.

II.3.3 Mécanisme de résistance aux anti-cancéreux [25] :

Après emploi de monochimiothérapie, un certain nombre de tumeurs exprime une résistance primaire ou acquise à différentes petites molécules d'origine naturelle telles que doxorubicine, vincristine, colchicine, etoposide et d'autres. Cette résistance multi-drogues (MDR) pour cette large catégorie de chimiothérapies est associée à une diminution de l'absorption intracellulaire des drogues et à une augmentation de leur efflux, d'où une diminution de leur concentration intracellulaire, et à l'augmentation de l'expression du produit d'un gène fortement conservé, le gène MDR, codant pour une protéine responsable d'un efflux cellulaire actif et énergie dépendant appelée glycoprotéine P (P-gp). Le gène MDR est conservé lors de l'évolution des espèces, des bactéries aux mammifères, et chez l'homme cette famille comporte le MDR 1, responsable de la chimiorésistance, et le MDR 2, de rôle inconnu. Le gène MDR 1 est transcrit en un ARN messager de 4,5 kb et exprimé par une protéine transmembranaire de 170 000 Da, la glycoprotéine P, qui fonctionne alternativement comme un canal de transport du chlore ou comme une pompe effluente dépendant de l'ATP [18], active pour de nombreux substrats. La séquence d'acides aminés a montré que P-gp est constituée de deux séquences homologues, composées chacune de six segments transmembranaires et d'un site pour nucléotide, disposé en canal transmembranaire. La plupart des tumeurs expriment P-gp, au moins en faible quantité dans une sous-population cellulaire, ou proviennent de tissus l'exprimant et subissant une sélection pendant la chimiothérapie, responsable de chimiorésistance. Il faut noter que la résistance dépendant du MDR est limitée aux petites molécules hydrophobes susmentionnées et que la résistance à des agents tels que cis-platine, méthotrexate, 5-fluorouracile, alkylants et autres dépend d'autres mécanismes de détoxication.

II.3.4. Définition de la glycoprotéine P [26]:

La glycoprotéine P (P-gp) est un transporteur membranaire qui a été décrit dans un premier temps au niveau des cellules tumorales, pour sa participation au développement de résistance au traitement anticancéreux. La P-gp est localisée dans plusieurs tissus, tels que les intestins, les reins, le foie, le système immunitaire, au niveau de la barrière hémato-encéphalique et placentaire et possède une grande variabilité de substrats. Elle est sujette à des variations de sa fonction et de son expression causées, d'une part par un polymorphisme génétique, mais également par son induction ou inhibition par des médicaments ou des xénobiotiques.

La P-gp est hautement exprimée dans les tumeurs. Elle expulse les anticancéreux hors des cellules tumorales et est responsable en grande partie de la résistance aux chimiothérapies. L'inhibition de la P-gp pourrait augmenter la sensibilité des cellules cancéreuses aux traitements et restaurer leur efficacité. L'idée est donc de développer des inhibiteurs spécifiques de la P-gp.

Les inhibiteurs limitent l'action de la P-gp au niveau des tumeurs et restaurent la sensibilité aux anticancéreux. Cependant, ils inhibent également la fonction protectrice de la P-gp dans les cellules saines. La distribution des substrats augmente, ils s'accumulent dans les tissus, et leur toxicité est majorée (augmentation des effets indésirables). A moins qu'un inhibiteur spécifique de la P-gp des tumeurs soit développé, le bénéfice de tuer les cellules cancéreuses reste contrebalancé par la toxicité dans les tissus normaux [27].

II.4. La toxicité de la chimiothérapie [28] :

La sévérité des toxicités induites par les traitements chimio thérapeutiques peut être classée en fonction de l'intensité de leurs conséquences. Pour préciser l'importance des toxicités, il existe des échelles ou des scores validés sur un plan international. Le Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) est un système de cotation en cinq niveaux de sévérité des toxicités et des complications précoces ou tardives (**Tableau II.4**).

Sévérités	Critères
Grade 1 (légère)	-N'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient. -Signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement
Grade 2 (modérée)	-Perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient -Nécessite, le plus souvent, un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement
Grade 3 (sévère)	-Empêche l'activité quotidienne habituelle du patient -Nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement supérieur ou égal à 4 jours
Grade 4 (très sévère)	-Menace le pronostic vital -Impose des mesures de réanimation
Grade 5 (décès)	-Complication mortelle

- **Tableau II.4:** Les grades de la sévérité des toxicités selon Le CTCAE

II.4.1.toxicité selon l'OMS [29] :

Afin d'homogénéiser le langage entre les différents thérapeutes, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé - WHO - World Health Organisation) a publié des tables de toxicité qui concernent différents appareils et différentes fonctions.

Le tableau montre quelques exemples de toxicité qui touchent des organes très différents. On remarquera que pour certaines toxicités existe une approximation, mais dans l'ensemble, cette graduation de la toxicité est particulièrement efficace. En général, les grades I montrent un trouble léger, les grades 2 un trouble plus important mais ne perturbant pas la vie quotidienne, les grades 3 requièrent un traitement, les grades 4 sont des affections sévères nécessitant un traitement énergique et une hospitalisation.

On remarquera que pour l'hématologie, les grades sont exprimés en valeur absolue, alors que pour la biologie, compte tenu de la variabilité des techniques, les grades sont exprimés par rapport à la normale (N) du laboratoire concerné (tous les grades sont identiques ensuite).

Pour les symptômes cliniques, il existe une graduation très régulière entre les symptômes, le grade 4 traduit souvent des lésions plus ou moins irréversibles.

Organes atteints	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (10⁹/l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes (10⁹/l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (10⁹/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
Rythme cardiaque	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
Neuropathie périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
CUTANE	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
Chute des cheveux	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Signes infectieux	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension

Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Bilirubine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N

- **Tableau II.5 :** La toxicité dans certains organes selon l'OMS.

II.4.2.Types de toxicité [23] :

La chimiothérapie anticancéreuse présente de nombreuses toxicités qu'on peut classer en deux grandes catégories :

- les toxicités aiguës : qui apparaissent quelques heures à quelques jours après l'administration du produit. Elle dure de quelques heures à quelques jours et semble étroitement liée à la dose administrée. Les principales toxicités sont cotées à l'aide d'échelles qui, pour partie, conditionnent l'attitude pour la suite de la thérapeutique. C'est ainsi que l'on va évaluer l'ampleur d'une neutropénie ou des diarrhées. Bien entendu, il faudra faire la part des choses entre une alopécie sévère qui n'engage pas le pronostic vital et une diarrhée sévère potentiellement létale du fait des conséquences ioniques qu'elle engendre. La prise en charge clinique de cette toxicité fait partie du corps de métier infirmier tant dans l'aide au diagnostic que pour son traitement (exemple de la mucite due aux cytotoxiques).
- les toxicités chroniques : prend tout son sens à une époque où les traitements ont considérablement augmenté le pronostic vital des malades. Elle peut se manifester plusieurs mois à plusieurs années après la fin d'un traitement. C'est ainsi que le traitement d'un cancer du sein par des anthracyclines peut provoquer une insuffisance cardiaque extrêmement sévère 10 ans après le traitement. La compréhension des mécanismes impliqués peut conduire à mettre en place des méthodes préventives au moment des cures.

II.4. 3 La toxicité de l'Ifosfamide :

Puisque l'Ifosfamide possède un index thérapeutique très faible, on peut s'attendre, chez les patients traités à l'Ifosfamide, à un nombre important d'effets indésirables se produisant lors d'une administration i.v. Les effets indésirables de l'Ifosfamide signalés sont les suivants : vertiges, nausées, vomissements, cardiotoxicité, leucopénie, thrombocytopénie, diarrhée, augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine, réactions allergiques, anorexie, néphrotoxicité et acidose métabolique.

II.4.3.1. Les toxicités aiguës :**1. La toxicité hématologique [23] :**

Elle peut toucher toutes les lignées hématopoïétiques se manifestant sous la forme d'une leucopénie (la plus précoce et la plus fréquente), d'une anémie (inconstante) ou d'une thrombopénie (pour des doses souvent plus élevées que celles qui induisent la leucopénie). Cette différence en fonction des lignées provient des différences de durée de vie de ces éléments figurés du sang (4-5 jours pour les leucocytes, 8-12 jours pour les plaquettes et 120 jours pour les hématies). Bien entendu, dans le cas des leucémies aiguës, la mise initiale en aplasie médullaire constitue l'objectif de la thérapeutique.

Dans ce cas extrême, la prise de mesures de précautions anti-infectieuses draconiennes est une condition obligatoire, elle peut affecter les cellules souches en voie de différenciation, donc elle est habituellement rapidement réversible et non cumulable.

2. Toxicités digestives [23] :

Les effets indésirables digestifs les plus fréquents sont les nausées et les vomissements. Ils prennent leur origine dans le système nerveux central par stimulation du centre du vomissement dans l'area postrema.

3. Toxicité cutanéo-muqueuse et des phanères [23] :

La mucite est une inflammation des muqueuses localisée le plus souvent dans la bouche (stomatite) mais qui peut aussi être associée à des lésions plus diffuses du tube digestif, des muqueuses génitales ou oculaires. Elle est consécutive aux chimiothérapies et à la radiothérapie et peut occasionner une profonde altération de la qualité de la vie ainsi que des risques vitaux puisque la bouche constitue l'une des principales sources de sepsis chez le sujet immunodéprimé. Les mécanismes physiopathologiques sont complexes impliquant une toxicité directe sur les cellules en division rapide des muqueuses et indirecte due à la myélosuppression, mais, dans tous les cas on va observer un érythème avec des desquamations qui évoluent vers des ulcérations douloureuses.

L'alopécie est une toxicité spectaculaire et extrêmement fréquente. Bien que peu grave, elle a de fortes répercussions psychologiques et doit être prévenue autant que possible. On peut particulièrement signaler la fréquence de ces alopecies chez les femmes traitées par anthracyclines pour un cancer du sein et qui peuvent très mal vivre la perte de leurs

cheveux. Après l'arrêt de la chimiothérapie, ils repoussent en quelques semaines à quelques mois, parfois avec de petites modifications de couleur et/ou de texture. La chute des autres poils est beaucoup plus rare.

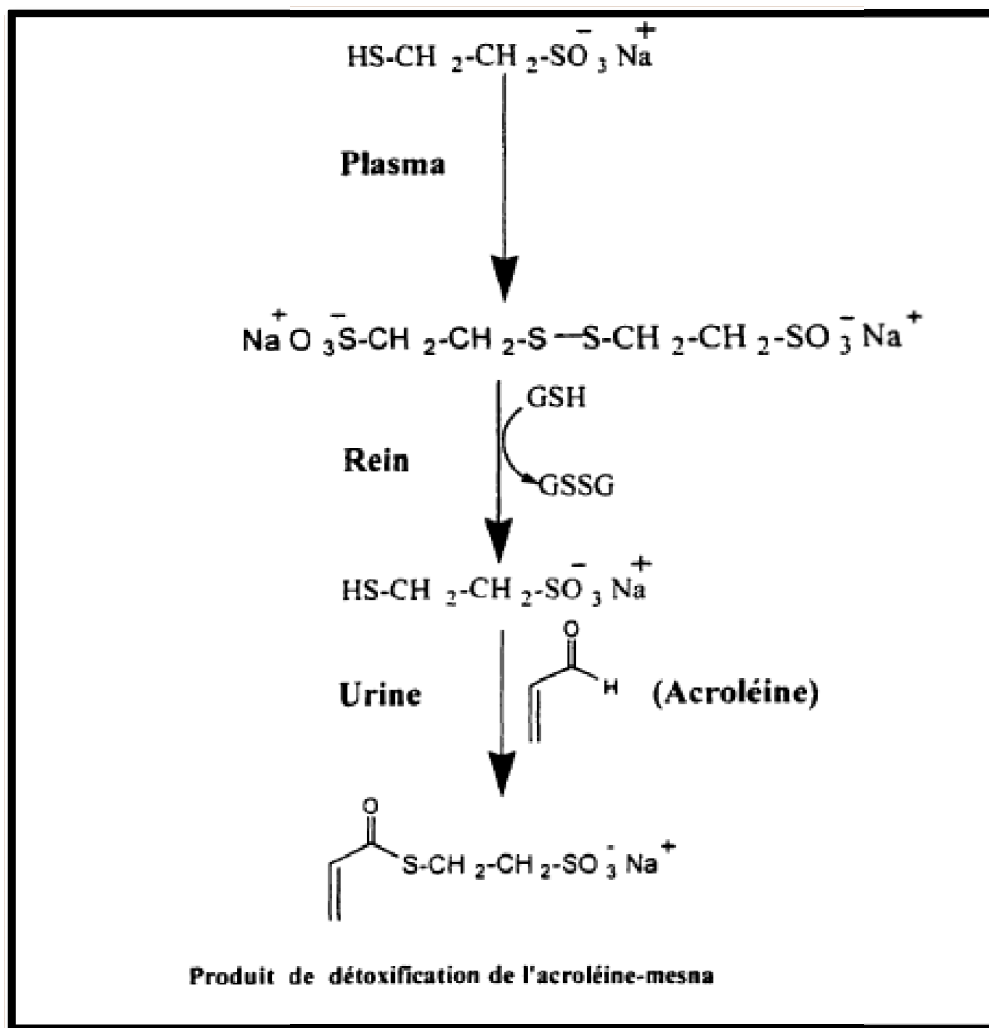
II.4.3.2. La toxicité spécifique :

1. Cystite Hémorragique :

Les patients traités avec l'Ifosfamide présentent une toxicité sélective pour les muqueuses de l'appareil excréto-urinaire évoluant souvent vers une cystite hémorragique qui augmente proportionnellement avec la dose. Cette toxicité urinaire, causée par le métabolite acroléine, peut être réduite par l'administration concomitante de l'agent uro-protecteur tel que l'Uromitexan (Mesna). Mais avant l'introduction du Mesna, les stratégies employées pour contourner ce problème de toxicité urinaire étaient basées sur l'administration de doses fractionnées de l'Ifosfamide et sur une augmentation de l'hydratation. Outre l'acroléine, le CAA, un métabolite provenant de l'oxydation de la chaîne latérale de l'Ifosfamide, est probablement responsable de l'augmentation des effets secondaires de l'appareil excréto-urinaire.

Le Mesna est un composé ayant pour dénomination chimique: sodium 2-mercaptoéthanesulfonate. Il permet d'inactiver le métabolite acroléine des agents alkylants de l'Ifosfamide dans l'urine et réduit également les espèces alkylantes inactivées du glutathion à l'intérieur des cellules tumorales. Comme agent uroprotecteur de l'IFF, il a été introduit en clinique en 1982 et approuvé aux Etats-Unis en 1988. Ceci a été réalisé suite à une série d'études contrôlées auprès de plus de 355 patients, démontrant l'efficacité du Mesna par rapport à d'autres approches telles qu'une diurèse forcée, une hydratation, une alcalinisation urinaire ou tout simplement aucun traitement. Administré par voie i.v, il est dimérisé dans le sérum en un autre composé disulfide inactif lequel n'active pas les métabolites circulants des drogues. Le Mesna n'affecte pas l'activité cytotoxique de l'Ifosfamide. Le composé disulfide a un $t_{1/2}$ très court environ 120 minutes. Sa courte demi-vie d'élimination impose des injections répétées ou l'utilisation de perfusion continue. Près de 98% de la dose est éliminée dans l'urine. Malgré son rôle d'agent trappeur majeur de l'acroléine dans la toxicité urinaire de l'Ifosfamide, Goren et al. (1987) ont rapporté que le Mesna n'était pas capable de prévenir la néphrotoxicité tubulaire. Une autre étude réalisée par Skinner et al. (1993) a suggéré que cette néphrotoxicité était probablement due à une protection inadéquate du glutathion tubulaire,

lequel est diminué par la présence de l'acroléine à cause d'un niveau insuffisant de Mesna au niveau rénal (Figure II.8). L'introduction de l'usage du Mesna avec l'Ifosfamide dans les protocoles cliniques a suscité un énorme intérêt et a permis de reconsidérer ce médicament dans le traitement d'un nombre important de tumeurs (Anon, 1989). Lorsque des doses fractionnées de l'Ifosfamide sont administrées, la posologie habituelle de l'agent uroprotecteur est habituellement fixée à 60% de la dose. L'administration i.v. du Mesna comprend un tiers de la dose dès le début de l'infusion avec l'Ifosfamide, et le second tiers quatre à huit heures après la première administration (Nowrousian et al. 1993) [13].



- **Figure II.9 :** Schéma représentant le Mesna en interaction avec l'acroléine.

2. La Néphrotoxicité [18]:

La néphrotoxicité de l'Ifosfamide a été décrite par plusieurs auteurs. Bien que les premiers cas aient été rapportés chez l'adulte, la néphrotoxicité de l'Ifosfamide domine chez l'enfant. D'importantes variations inter individuelles sont observées concernant le type d'atteinte, sa sévérité, sa réversibilité et sa survenue par rapport au cours du traitement. Les tubules rénaux proximaux représentent la cible de cette néphrotoxicité. Tous les segments du néphron peuvent être touchés conduisant à un dysfonctionnement soit glomérulaire (créatinine), soit tubulaire proximal ou tubulaire distal, soit la combinaison de toutes ces atteintes.

L'atteinte tubulaire proximale est la plus fréquente et la plus importante et peut se manifester par une diminution des taux de réabsorption des phosphates, du bicarbonate, du glucose et des acides aminés. La lésion rénale pourrait progresser même après l'arrêt du traitement.

Les séquelles cliniques les plus connues sont l'hypophosphatémie et l'acidose tubulaire rénale qui peuvent perturber la croissance ou entraîner un rachitisme hypophosphatémique.

Le syndrome de Fanconi résulte d'une dysfonction généralisée des tubules rénaux proximaux et se manifeste cliniquement par une diminution du débit de filtration glomérulaire (créatinine), glucosurie, phosphaturie, bicarbonaturie, aminoacidurie, et protéinurie.

La responsabilité du CAA dans la toxicité rénale lors du traitement par l'Ifosfamide est suggérée du fait de ces particularités pharmacologiques. Étant donné que la néphrotoxicité accompagne uniquement le traitement par l'Ifosfamide, et que le métabolisme de l'Ifosfamide produit des quantités de CAA plus élevées, le CAA est incriminé dans la néphrotoxicité de l'Ifosfamide. Par ailleurs, les variations interindividuelles importantes du métabolisme de l'Ifosfamide pourraient conduire à une production plus ou moins importante du CAA pouvant expliquer les susceptibilités individuelles à la toxicité rénale d'Ifosfamide. La détection de CAA est difficile à cause de son instabilité. Il est rapidement métabolisé en chloroacétate par l'ALDH. Par conséquent, sa concentration est souvent déterminée par les mesures des deux produits stables du métabolisme de l'Ifosfamide (le 2- et 3-déchloroéthyl IFO) car le CAA est produit en quantité équimolaire à celle des deux produits.

- **Diagnostic [30] :**

Pour apprécier le bon ou le dysfonctionnement de la fonction rénale, le médecin demande au patient de réaliser quelques examens biologiques :

- Examens sanguins :

- **La créatinine sanguine** : la créatinine est un produit de dégradation de la créatine, son élévation dans le sang est un marqueur fiable de l'abaissement de la filtration glomérulaire en cas d'insuffisance rénale.
- **La clairance de la créatinine** : permet d'identifier une insuffisance rénale en cas d'une élévation de la créatinémie :

MDRD

$$DFG = 186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0.94 \text{ (si IDMS = oui)}$$

Une estimation précise du débit de filtration glomérulaire (DFG) est un élément essentiel de la détection et du suivi de l'insuffisance rénale chronique. La plus utilisée est la formule du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), mais elle est moins précise pour des valeurs de DFG élevées et chez les patients d'origine africaine. En raison de ces limites, d'autres formules faisant intervenir le taux de créatinine sérique ont été développées. Il n'est toutefois pas clair laquelle fournit l'estimation la plus précise du DFG.

Stade	DFG (<u>mL</u> /min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

• **Tableau II.6** : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique :

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

3.La neurotoxicité [18] :

L'IFO et ses métabolites pénètrent la barrière hémato-encéphalique et se trouvent dans le liquide céphalorachidien en concentrations aussi importantes que dans le sang. La présence de ces métabolites produit des effets toxiques sur le système nerveux central. Cette encéphalopathie se manifeste par des symptômes comme l'ataxie cérébelleuse, la confusion mentale, les hallucinations visuelles, les signes extrapyramidaux, le mutisme et par des effets Moins fréquents comme l'astérisis, l'état épileptique non convulsif ou la dégénération du cortex cérébral.

Les mécanismes physiopathologiques responsables de la neurotoxicité de l'IFO ne sont pas complètement connus. Un troisième mécanisme est basé sur la neurotoxicité par l'intermédiaire de monoamine oxydase, dont l'inhibition par le bleu de méthylène conduit à l'amélioration des signes cliniques et à la prévention de la neurotoxicité. D'autres études confirment l'efficacité du bleu de méthylène dans le traitement et la prophylaxie de la neurotoxicité. Ces effets secondaires sur le SNC sont maintenant considérés comme étant les plus importants, car fatals. Puisque la biotransformation de la N-déchloroéthylolation de l'IFF en ces métabolites est énantiosélective et ignorée dans les études antérieures.

4. Insuffisance hépatique [31]:

L'agent chimiothérapeutique comme l'ifosfamide peut causer des dommages qui peuvent engendrer une cirrhose du foie, trouble à long terme qui provoque la formation de tissu cicatriciel dans cet organe et qui nuit à la fonction hépatique normale.

Les symptômes susceptibles d'indiquer la présence de dommages au foie comprennent ceux qui suivent :

- jaunisse
- fatigue
- douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen
- perte d'appétit
- enflure du foie

- **Diagnostic :**

On fait des analyses sanguines avant et pendant la chimiothérapie pour mesurer le taux d'enzymes hépatiques afin de vérifier comment fonctionne le foie. Ces tests permettent ainsi de voir si le foie est affecté, en particulier lorsque les agents chimiothérapeutiques employés sont susceptibles d'endommager cet organe.

- **Les analyses sanguins [32]:**

- **Transminases :**

- **ASAT :** Aspartate Aminotransférase; enzyme présente dans le cytosol et les mitochondries; se trouve dans le foie, les muscles, le cœur, les reins, le cerveau et le pancréas. Cette enzyme est moins sensible et moins spécifique que les ALAT pour le foie. .
- **ALAT :** alanine aminotransférase; enzyme présente dans le cytosol; relativement spécifique du foie. L'ALAT est un marqueur sensible et spécifique d'une atteinte hépatocellulaire. Une élévation des ALAT fait conclure à une maladie hépatique [31].

Une augmentation de l'activité de ces 2 enzymes est due à une libération à partir de cellules hépatiques endommagées qu'on appelle **Cytolyse**.

- **Bilirubine [28]:** La bilirubine est un pigment de couleur jaune qui provient de la dégradation de l'hémoglobine. On la retrouve principalement dans la bile. La bilirubine est produite par les cellules de la rate et de la moelle osseuse. Elle est transportée par le sang jusqu'au foie où elle est transformée en pigments biliaires qui sont réabsorbés ou éliminés dans les selles (elle est en partie éliminée dans les urines).

La bilirubine est trouvée dans le plasma sous deux formes ; une forme indirecte libre (non conjuguée) et une forme directe (conjuguée) :

- **La bilirubine indirecte libre :** La bilirubine indirecte libre n'est pas soluble dans l'eau, Elle est presque totalement liée à l'albumine, ce qui permet son transport plasmatique. De ce fait, la bilirubine non conjuguée ne peut franchir la barrière

glomérulaire normale. Il n'y a donc pas de bilirubine non conjuguée dans les urines. ne dépasse pas 15 $\mu\text{mol/L}$ [33] .Une augmentation prédominante de la bilirubinémie non conjuguée peut provenir d'une destruction augmentée de l'hémoglobine (Hymolyse).

- **La bilirubine directe :** La bilirubine non conjuguée est conjuguée dans La bilirubine glucuronide transférase (ou bilirubine UDP glucuronosyl transférase 1) de la membrane du réticulum endoplasmique avec l'acide glucuronique donc elle sera facilement excrétée dans la bile, dégradée dans l'intestin grêle et le côlon et évacuée dans les selles [34] et sa concentration ne dépasse pas 5 $\mu\text{mol/L}$.

Chapitre III : Partie Expérimentale

Présentation de l'organisme du Centre Pierre-et-Marie-Curie [35]:

Le Centre Pierre-et-Marie-Curie d'Alger est un établissement de santé spécialisé en cancérologie. Cet établissement est aussi appelé : CAC (centre anti cancéreux) ; Centre de lutte contre le cancer ou encore centre national de lutte contre le cancer. Son statut officiel actuel est « Établissement Hospitalier Spécialisé en Cancérologie – Centre Pierre-et-Marie-Curie ».



Le centre anticancéreux d'Alger était installé par le professeur Constantini dans les locaux de la clinique A de l'hôpital Mustapha. Ce centre, s'il avait le mérite de constituer le premier maillon dans la chaîne de la lutte anticancéreuse en Algérie, ne pouvait prétendre à assumer ni le dépistage, ni le traitement de tous les cancers observés. En 1949, une ligue algérienne de lutte contre le cancer était constituée sous la présidence de madame Charles-Vallin.

- En 1950, le Centre Algérien de Lutte Contre le Cancer quitte les locaux de la clinique universitaire pour s'installer dans les bâtiments de la place Pierre et Marie Curie, la direction ayant été confiée au professeur Montpellier le 9 novembre 1949.
- En 1955, M. Montpellier crée les centres anti-cancéreux d'Oran et Constantine.
- En 1956, la première pierre du centre anti-cancéreux Pierre et Marie Curie (CPMC) est posée avenue Batandier. Le professeur J. BREHANT, chirurgien des hôpitaux, après le départ à la retraite du professeur Montpellier, prend la direction du CPMC (et la chefferie du service de chirurgie) au mois de mars 1958.
- En 1959, le CPMC comprenait les services suivants :
 - Chirurgie générale : Pr. J. Bréhant assisté de Leca et Schemla
 - Radiothérapie : Dr M. Le Genissel assisté de M. Touati
 - Radio diagnostic : Pr. F. Pinet
 - Médecine : Dr R. Le Got assisté de J. Messerschmitt
 - ORL : Pr. J. Ch. Giraud assisté J. Sitbon
 - Gynécologie : Pr. M. Bonafos assisté de J. Perret –Bory et P. Lavernhe.

A l'indépendance, les problèmes de santé publique énormes auxquels était confronté le personnel médical extrêmement réduit a quelques peu occulté la prise en charge du cancer en Algérie. Certes le CPMC continuait à recevoir de tout le pays les patients atteints d'affections malignes (le plus souvent à un stade avancé) mais ils ne recevaient le plus souvent qu'un traitement symptomatique, au point où pour beaucoup de collègues médecins, le service de médecine du professeur MERIOUA était considéré comme un mouvoir. Cependant au fur et à mesure du développement des connaissances médicales, de la meilleure couverture sanitaire du pays, le problème de la prise en charge de la maladie cancéreuse est bien sûr revenu à la surface. Durant les années 70 et 80, outre le professeur MERIOUA déjà cité au niveau du CPMC, d'autres professeurs avaient en charge le traitement de cette affection :

- le professeur A. ALLOUACHE qui dirigeait alors le service de chirurgie cancérologique et qui prenait en charge les cancers solides nécessitant un traitement chirurgical, et ceci quelque soit la localisation (à l'exception des cancers neurologiques, ORL et de l'œil).
- Le professeur R. GHOUADNI, chef de service de radiologie auquel était rattaché le service de radiothérapie.
- le professeur P.COLONNA qui dirigeait alors le service d'hématologie et qui avait donc en charge les cancers du sang.

Ces 3 professeurs ont été les précurseurs de la lutte anti-cancéreuse de l'Algérie post-indépendance. Ils ont non seulement pris en charge des malades, mais également mis en place les structures nécessaires à cette prise en charge et enfin formés les médecins spécialisés actuels.

Ainsi le service d'oncologie médicale mis en place au CPMC (à la place du service de médecine) a eu pour premier chef de service, le professeur T. HENNI ancien assistant d'hématologie du professeur P. COLONNA. Après le départ à l'étranger du professeur T. HENNI, l'actuel chef de ce service, le professeur K.BOUZID est également un spécialiste d'hématologie formé par le professeur COLONNA

Actuellement, le CPMC comprend les services suivants :

- **Chirurgie générale** : Pr. A. GRABA
- **Sénologie** : Pr. A. BENDIB

- **Anesthésie réanimation** : Pr. GRIENE
- **Radiothérapie** : Dr M. AFIANE
- **Radio diagnostic** : Pr. S.E. BENDIB
- **Oncologie Pédiatrique**: Pr. K. BOUZID
- **Hématologie** : Pr. R.M. HAMLADJI
- **Endocrinologie** : Pr. H. BACHTARZI
- **Anatomie pathologique** : Pr. N. TERKI
- **Cytologie** : Pr. C.ZIDANE

Au sein de cet établissement, nous avons effectué une étude *in vivo* dans leur service d'oncologie pédiatrique. Ce travail porte sur l'étude de la toxicité des agents antinéoplasiques sur des sujets (enfants) atteints de cancer différents et qu'on a suivis par la suite.

L'ifosfamide administrée par voie intraveineuse, qui est un agent alkylant de la famille des moutardes azotés, agit sur le cycle cellulaire.

Le déroulement du traitement est soigneusement planifié par l'équipe médicale en fonction du cas du patient. Le médecin qui prend en charge ce patient lui remet un calendrier, qui détermine le lieu et les jours de traitement, ainsi que les noms des médicaments utilisés, et c'est cela qui représente un protocole chimiothérapeutique [36].

III.1. Le Protocole de Chimiothérapie [37] :

Le protocole de chimiothérapie décrit, dans le détail, les buts, les modalités, les complications et les résultats attendus du traitement médical envisagé. Il sert de référence tout au long de la prescription :

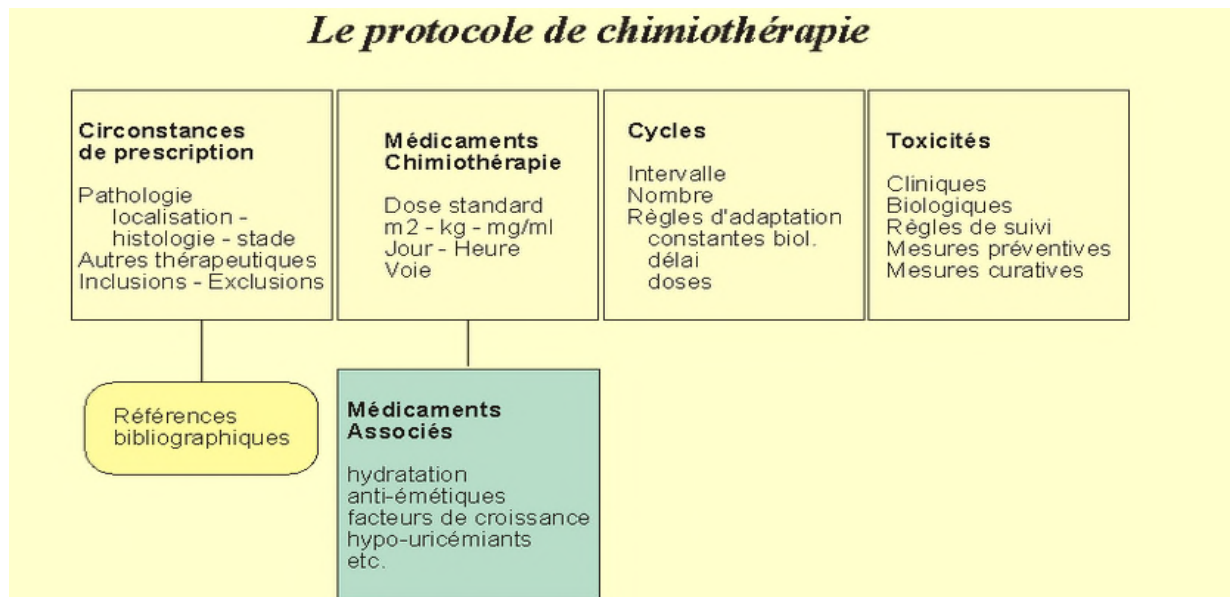


Figure III.1 : Schéma simplifié de la description d'un protocole de chimiothérapie.

- **Le traitement en pratique [36]:**

Les médicaments employés, les doses administrées, ainsi que le rythme des séances de chimiothérapie – qu'on appelle des cures - varient d'une personne à l'autre, en fonction des caractéristiques du cancer et de la tolérance au traitement. C'est pourquoi le plan de traitement est déterminé au cas par cas.

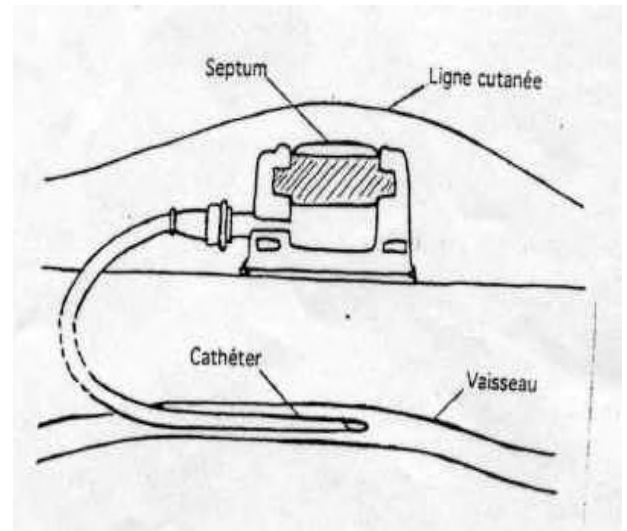
La durée totale du traitement peut varier. Généralement, il se déroule en quatre cures successives à raison d'une cure toutes les 3 à 4 semaines. Chaque cure est suivie d'une période de repos.

Avant chaque cure, un examen clinique et différents examens complémentaires sont réalisés pour vérifier que l'état de santé du patient permet de poursuivre le traitement. Le médecin évalue également la façon dont il a toléré les cures précédentes. Un bilan du fonctionnement de ses reins est effectué et une prise de sang vise à repérer d'éventuelles anomalies : si son taux de globules blancs a baissé de façon trop importante par exemple, le traitement peut être remis à plus tard ou modifié ; cela n'aura pas d'impact sur son efficacité.

- Avant de commencer le traitement : la pose d'une chambre implantable

Administrer les médicaments de chimiothérapie dans des petites veines comme celles du bras peut être difficile. Elles sont fragiles et les injections répétées deviennent vite douloureuses.

Avant de commencer le traitement, on peut poser au patient une chambre implantable. Ce dispositif, aussi appelé port-à-cath® ou PAC, est composé d'un petit boîtier - la chambre implantable elle-même - et d'un cathéter, un tuyau souple et fin qui lui est rattaché. Le dispositif est entièrement placé sous la peau au cours d'une courte intervention chirurgicale et sous anesthésie locale. Si le patient doit subir une chirurgie avant la chimiothérapie, le chirurgien peut en profiter pour installer le dispositif pendant l'intervention, sous anesthésie générale.



▪ **Figure III.2 :** Le dispositif port-à-cath® ou PAC placé sous la peau.

Le boîtier est implanté dans le haut du thorax et relié au cathéter, lui-même placé dans une veine. Si le patient a des activités particulières, il peut le signaler afin que l'emplacement du dispositif soit choisi selon l'activité et l'accord du patient lui-même. Après l'intervention, une radiographie du thorax permet de vérifier que le dispositif est placé correctement.

La zone d'intervention peut être douloureuse pendant quelques jours. À chaque perfusion, les médicaments sont injectés directement dans la chambre implantable, à travers la peau. Ce système limite les douleurs liées aux piqûres répétées car celles-ci sont beaucoup moins profondes. Il reste en place pendant toute la durée du traitement et permet d'avoir une activité physique normale, de se baigner, de voyager, etc.

Le plus souvent, le cathéter et la chambre implantable sont bien supportés. Une gêne peut néanmoins être ressentie en voiture à cause de la ceinture de sécurité. Si le patient constate une rougeur ou une douleur locale, il faut qu'il prévienne l'équipe médicale.

- Le Protocole qu'on a suivi en pratique est comme suit :

Dans notre étude, on a suivi trois sujets (enfants) atteints de cancers différents avec un âge et des poids qui varient d'un sujet à un autre, et qui ont eu des réponses différentes au traitement par l'ifosfamide combiné avec d'autres agents chimiothérapeutiques et des chimioprotecteurs.

-Sujet 1 :

- **Age :** 15 ans / Poids : 65 Kg
- **Sexe :** Masculin
- **Cancer :** Rhabdomyosarcome / Ewing qui sont des tumeurs malignes ("cancer") très rare qui se développent à partir du tissu musculaire squelettique normal.
- **Diagnostic :** IRM (Imagerie par résonance magnétique), biopsie et analyses de sang et d'urine.
- **Symptômes clinique des RMS :**

Cet enfant se présente avec une douleur et un gonflement de l'oeil gauche qui durent depuis une semaine, sans fièvre ni rhinorrhée purulente. Des antibiotiques sont administrés par intraveineuse pour le traitement d'une cellulite péri-orbitaire présumée.

Une IRM (**figure III.3**) est obtenue et révèle une masse de tissu mou d'environ 4 cm, se développant au niveau de l'angle supéro-médial de l'orbite gauche, déplaçant le globe oculaire en avant et latéralement.



• **Figure III.3 :**Garçon de 15 ans atteint d'un RMS

Une biopsie de la masse est obtenue par une petite incision réalisée médialement. Le diagnostic d'un RMS embryonnaire est ainsi confirmé. Aucune métastase distante n'est trouvée par scanner thoracique, scintigraphie osseuse ou par biopsie de la moelle osseuse. Le

patient est classé en stade 1 est traité pendant un an avec 5 cures de 3 semaines, entre chaque cure et avec un succès par chimiothérapie type IVA 6 g :

- Ifosfamide (Holoxan)..... 5.2 g/j
- Vincristine1034 mg/j
- Actino D2.6mg/j
- Mesna2 µmg/j

- **Préparation de la solution pour perfusion :**

Avant l'administration, les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler tout(e) particule ou changement de couleur, la substance doit être complètement dissoute.

Dissoudre la substance sèche dans de l'eau pour préparations injectables : Holoxan 5.2 g dans 130 ml d'eau, pour une durée de perfusion de 1 – 2 heures :

- **Hydratation :** 4 × (500 mL SG +10 ml NaCl + 10 ml KCl +5 ml MgCl)
- **Antémétiques (antivomissements et nausée) :**

- **ZOPHREN :** 16.25 mg.
- **DEXAMETHA :** 26 mg.

- **Remarque :** A la fin de la chimiothérapie, pour chaque patient l'ablation du dispositif sera discutée. Il sera enlevé lors d'une courte intervention chirurgicale sous anesthésie locale et des examens sanguins (La créatinine sanguine ,La clairance de la créatinine et L'acide urique sanguin... enzymes hépatiques) sont effectués pour chaque cure afin de déterminer si il y'a un dysfonctionnement Rénal ou hépatique.

-Sujet 2 :

- **Age :** 2 ans / Poids : 9 Kg
- **Sexe :** Masculin

- **Cancer** : rhabdomyosarcome alvéolaire du périnée qui a davantage tendance à atteindre les membres et qu'ils entraînent plus fréquemment une atteinte ganglionnaire locorégionale (c'est-à-dire qu'ils envahissent les tissus proches et les ganglions).
- **Symptômes cliniques** : Le début remonte à 4 mois quand les parents ont constaté une formation de (2 cm) orale, Saignement du nez, de la gorge, Vomissements, douleurs à l'estomac et la constipation quand la tumeur est située dans l'abdomen; Les yeux et la peau jaune lorsque la tumeur se développe dans les voies biliaires sont les symptômes qui se sont manifestés.
- **Diagnostic** : la biopsie de la tumeur, des analyses de sang et d'urine, et IRM.

Le patient est classé en stade 2 est traité pendant 4 mois avec 3 cures et de 3 semaines d'intervalle avec succès par chimiothérapie IV :

- Ifosfamide1 g/j
- Vincristine.....1 g/j

Dissoudre la substance sèche dans de l'eau pour préparations injectables : 1 g d'ifosfamide dissout dans 25 ml d'eau.

- **Hydratation** : 384.6 ml SG + 10 ml NaCl + 10 ml KCl + 5 ml MgCl.
- **Antiemétique** :
 - **ZOPHREN** : 3 mg

-Sujet 3 :

- **Age** : 4 ans / Poids : 16 Kg
- **Sexe** : Féminin
- **Cancer** : Tératome sacro-coccygien qui est une tumeur bénigne qui se développe aux dépens du sacrum et qui peut être très volumineuse. Dans certains cas, elle peut quasiment représenter la moitié du poids du bébé.
- **Diagnostic** : IRM et bilan sanguin.
- **Symptomologie clinique** : une IRM du bassin a détecté une formation tumorale tissulaire hétérogène de la région sacrum coccygien à développement antérieur

vers la région pelvienne (Elle est située dans le bas-ventre) comprimant et refoulant tous les organes du pelvis (petit bassin).



- **Figure III.4:** IRM (imagerie résonance magnétique)

Une chimiothérapie type VIP : 6 cures pendant une période de 2 ans séparées par un intervalle d'un mois avec une bonne tolérance clinique.

- Vépéside™ (étoposide).....120 mg/j
- Ifosfamide (Holoxan™)1 g/j
- CisPlatine.....60 mg/j

Dissoudre la substance sèche dans de l'eau pour préparations injectables : 1 g d'Ifosfamide est dissout dans 25 ml + 120 mg de Vépéside dans 10 ml d'eau.

- **Hydratation** :500 ml SG +20ml NaCl + 20 ml KCl +10 ml MgCl.
- **Antiémétique** :

- **ZOPHREN** : 3 mg

III.2.Exploration De la toxicité [23]:

Pour apprécier la bonne tolérance ou l'intolérance à l'ifosfamide, le médecin demande au patient d'effectuer quelques analyses biologiques, après l'administration de l'ifosfamide, qui peut altérer au cours du traitement les cellules des organes vitaux, en particulier celles du rein et du foie:

III.2.1.Examens sanguins :

- La créatinine sanguine
- La clairance de la créatinine
- L'acide urique sanguin
- Taux des transaminases
- La Bilirubine (totale, directe et indirecte)

III.2.2.Examens urinaires :

- **La protéinurie** : la recherche et le dosage de protéines dans les urines renseignent sur le bon fonctionnement des reins.
- **La micro-albuminurie** : la détection d'une faible quantité d'albumine dans les urines est un marqueur d'altération de la fonction rénale.

Dans notre travail, nous nous intéressons plus exactement aux résultats des examens sanguins qui sont soit des marqueurs de :

- **Atteinte rénale** : créatinine, la clairance de la créatinine et l'acide urique sanguin.
- **Atteinte Hépatique** : Taux des transaminases et La Bilirubine (totale, directe et indirecte).

III.3.Examens médicaux

- **L'échographie rénale** : est un examen morphologique qui permet de détecter s'il y a une diminution de la taille des reins.
- **La biopsie du rein** : elle consiste à prélever de petits échantillons du tissu rénal afin de

les examiner au microscope. Cet examen est parfois requis afin d'établir la cause exacte de l'affection rénale et de prescrire le traitement adéquat.

IV. Matériel utilisé :

IV.1. Echantillons biologiques :

Les échantillons traités proviennent de patients, qui se sont rendus au laboratoire pour faire des analyses médicales pendant la période du mois d'avril au mois du mai.

IV.1.1. Le Sérum

C'est un des composants principaux du sang, dont on retire les cellules sanguines, ainsi que les agents intervenant dans la coagulation. Il est composé d'eau, des protéines et des sels minéraux.

Pour obtenir le sérum, on prélève le sang du patient à l'aide d'une aiguille insérée dans un tube sec. Ce tube à bouchon rouge contient le gel séparateur mais pas d'anticoagulant. Donc, le sang coagule et forme ce que l'on appelle un caillot sanguin.

Il suffit alors de centrifuger ce tube pour séparer le sérum des cellules sanguines. On utilise le sérum afin d'effectuer les examens sanguins tels que : la créatinine (créatinémie), la clairance de la créatinine, l'urée sanguine (urémie).

IV.2. Appareillage

IV.2.1. GESAN CHEM 400

C'est un appareil de taille moyenne (**Figure III.5**), capable de réaliser 400 tests Photométriques par heure. Cet appareil permet la réalisation des analyses biochimiques Sanguines à partir du sérum des patients. Il est employé pour la mesure des paramètres Suivants : l'urémie, la créatinémie sanguine.



• **Figure III.5 : - GESAN CHEM 400**

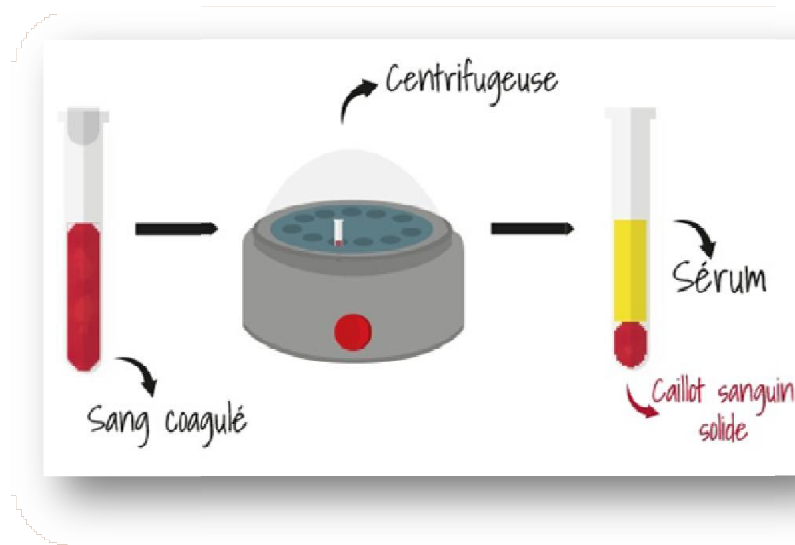
IV.2.2. D'autres matériels sont nécessaires

- Une centrifugeuse
- Un agitateur
- Des micropipettes
- Des tubes en plastique de 4ml
- Un bain-marie

IV.3.Méthodes d'analyse

IV.3.1.Analyse des échantillons sanguins

Tout d'abord, on commence par la préparation du sérum. On centrifuge les tubes avec la centrifugeuse à 40000 tours/min pendant 10 minutes, et on obtient le caillot sanguin séparé du sérum.



• **Figure III.6 :** Séparation du sérum par centrifugation

Les analyses biochimiques telles la créatinine, l'urée, l'acide urique, se réalisent par l'appareil CHEM. On enregistre les données de chaque échantillon dans l'ordinateur connecté à l'appareil, puis on place dans l'appareil les réactifs à des positions bien définies ainsi que les tubes d'échantillons préparés dans d'autres positions sélectionnées, l'ensemble des positions est paramétré dans le système

automatique de l'ordinateur. Enfin, on lance l'analyse et automatiquement les valeurs mesurées sont données au bout de 30min.

- **Calculs des paramètres à partir des données mesurées sur le sérum:**

- La clairance de la créatinine : pour ceci il faut calculer quelques paramètres tels que la créatinine sanguine, la créatinine urinaire et le débit urinaire.

- La créatinine sanguine est calculée par l'appareil CHEM.
- Pour déterminer la créatinine urinaire, on prépare d'abord une dilution des urines de 1/50 ; on prend un tube de 5ml, on introduit 10 µl d'urine plus 490 µl d'eau distillée. On prend un 2^{ème} tube, on introduit 50 µl d'un 1^{er} réactif plus 50 µl d'un 2^{ème} réactif. On met ce tube dans le bain-marie pendant 2min.

Ensuite on ajoute 50 µl du 1^{er} tube contenant l'urine diluée dans le 2^{ème} tube contenant les réactifs. Enfin, on détermine la créatinine urinaire à l'aide du photomètre BTS 350.

- **Calcul de la clairance créatinine ou (DFG) :**

$$DFG = 186 * (\text{créatinine } \mu\text{mol/l} * 0.0113)^{-1.154} * \text{age}^{-0.203} \text{ et } Cl_c = DFG * C_u / C_p$$

➤ C_u et C_p : ont les concentrations urinaire et plasmatique respectivement.

- **Calcul du volume de distribution et $t_{1/2}$:**

$$V_d = \text{dose} / C_0$$

➤ C_0 est la concentration plasmatique.

Les résultats des analyses sont portés dans le quatrième chapitre « RESULTATS ET DISCUSSIONS ».

Chapitre IV : Résultats et Discussion

IV.1. Détection des Toxicités après une chimiothérapie :

L'étude est faite sur des échantillons de certains patients qui ont fait leurs analyses sanguins asein du laboratoire de biochimie de l'hôpital Centre Pierre-et-Marie-Curie. Cette étude consiste à chercher les différentes toxicités, qui se sont manifestées lors du traitement par chimiothérapie à base d'ifosfamide en fonction de leurs marqueurs :

- **Marqueurs rénaux :** La créatinine, clairance de créatinine et concentration urinaires.
- **Marqueurs Hépatiques :** Les transaminases (ASAT ET ALAT) et le taux de la bilirubine (totale, directe et indirecte).

IV.1.1. Bilan Rénal pour chaque sujet:

- **La Créatinine :** D'après les analyses effectuées au laboratoire de biochimie on a obtenu les résultats présentés dans le **tableau IV.1**, en fonction de chaque cure

Normes : 6-14 mg/l

- **Clairance créatinine Ou DGF (Débit Glomérulaire de Filtration) :**

La clairance creatinine = DFG car on a supposé que :

➤ Le Débit d'excrétion = Débit de filtration

Donc : $Cl_c = DFG \cdot C_u / C_p \leftrightarrow Cl_c = DFG$ et $C_{urinaire} = C_{plasmatique}$

➤ Sa valeur est calculée à partir de la loi MDRD :

$$DFG = 186 \cdot (\text{creatinine } \mu\text{mol/l} \cdot 0.0113)^{-1.154} \cdot \text{age}^{-0.203}$$

- **Calcul des paramètres pharmacocinétiques :**

Le volume de distribution est calculé d'après la loi suivante :

$$V_d = \text{dose} / C_0$$

C_0 , représente la concentration plasmatique car c'est une administration intraveineuse.

-Le temps de demi-vie $T_{1/2}$:

➤ $Cl_r = \ln 2 \cdot V_d / T_{1/2} = k \cdot V \leftrightarrow T_{1/2} = \ln 2 \cdot V_d / Cl_r$

IV.1.1.2. Bilan Hépatique :

- Les marqueurs d'atteinte hépatique :

- Les Transaminases :

- ✓ ASAT (TGO) : normes < ou = 40 Ui/L

- ✓ ALAT (TGP) : normes < ou = 40 Ui/L

- La Bilirubine :

- ✓ Bilirubine totale : Normes 2.00-11 mg/l

- ✓ Bilirubine directe : Normes 0-2.00 mg/l

- ✓ Bilirubine indirecte : Normes 0-8 mg/l

IV.2. Sujet 1 :

- Tous les résultats rénaux du sujet 1 sont représentés dans le **tableau IV.1** qui suit :

Tableau IV.1 : résultats rénaux pour le sujet 1

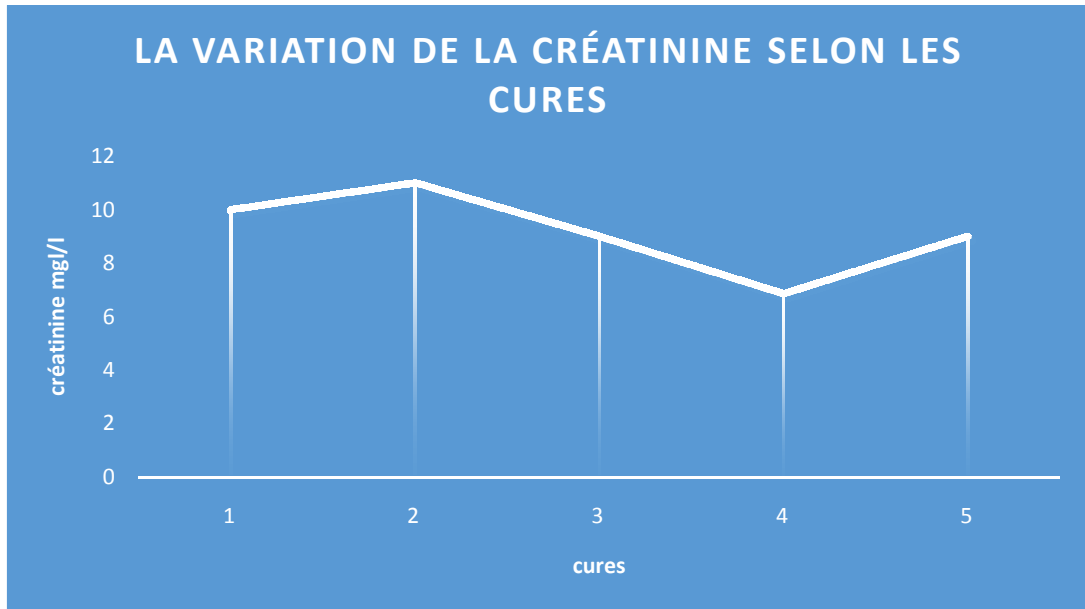
créa (mg/l)	Créa (mg/l)	Créa (μmol/l)	Urée(g/l)	DFG (ml/min)	Vd(l)	t1/2(h)
1	10	88,81783462	0,35	106,891873	0,01485714	14,0020802
2	11	97,69961808	0,25	95,7585425	0,0208	21,8820373
3	9	79,93605116	0,19	120,711551	0,02736842	22,8403555
4	6.85	60,84021672	0,27	165,408478	0,01925926	11,729615
5	9	79,93605116	0,23	120,711551	0,0226087	18,8681197

- Tous les résultats Hépatiques sont dans le **tableau IV. 2** :

Tableau IV. 2 : résultats Hépatiques pour le sujet 1

Cure	ASAT Ou TGO (Ui/L)	ALAT Ou TGP (Ui/L)	Bilirubine totale (mg/l)	Bilirubine directe (mg/l)	Bilirubine indirecte (mg/l)
1	25	35	4	1	3
2	27	32	8	6	2
3	31	24	/	/	/
4	20.11	18.5	/	/	/
5	30	14	2	1	1

- La figure IV.1 représente le taux de la créatinine sanguine en fonction des cures du sujet 1 :



- **La Figure IV.1** : Le taux de la créatinine sanguine en fonction des cures pour le sujet 1.

On observe que les valeurs de la créatinine ne dépassent pas la norme 6-14 mg/l mais varient d'une façon anormale, ce qui indique que le sujet 1 est atteint d'un trouble rénal et on peut déterminer le stade de cette toxicité à partir des données DFG et selon le tableau suivant :

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

• **Tableau II.6** : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique :

- On remarque que toutes les valeurs de DFG sont supérieures à 90 (ml/min/1.73 m²) donc on peut classer cette atteinte rénale dans le stade 1 avec une insuffisance rénale chronique.
- Donc on déduit à partir du **Tableau IV. 2** que la clairance créatinine qui permet de mesurer la quantité de créatinine filtrée par les reins à travers les urines, nous a permis de cerner une toxicité rénale due au traitement par ifosfamide .
- Les valeurs des marqueurs hépatiques n'indiquent aucune toxicité hépatique, elles sont dans les normes.
- le $T_{1/2}$ varie de 11h à 22 h, on a remarqué que sa valeur augmente à chaque fois que la quantité de créatinine libérée augmente aussi et selon les normes médicales, le $T_{1/2}$ varie en général de 10.3 à **19.8h (moyenne: 15h)** on remarque qu'il dépasse un peu les normes, ce qui indique une présence d'une anomalie, associée à un ralentissement de l'action du médicament.
- Les valeurs du volume de distribution de l'ifosfamide (5.2 g) qu'on a calculé varie de 0.01 à 0.027 (l/kg) et par convention le volume de l'ifosfamide moyen est de 0.7 l/kg. Donc ces valeurs sont très inférieures à cette norme, d'où

on déduit que ce principe actif a une mauvaise distribution intra et extracellulaire de l'IFF dans les tissus.

IV.3.Sujet 2 : Dans le cas du patient 2 on s'est intéressé à la toxicité digestive, se manifestant sous forme de nausées et vomissements, qu'on a observé durant le traitement avec un petit trouble rénal, en examinant les valeurs de la créatinine qui sont au-dessous de la norme (6-14 mg/l), et qui sont représentées dans le tableau suivant :

- **Tableau IV.3 :** Les valeurs de la créatinine et le temps de demi-vie pour le sujet 2.

cures	créa(mg/l)	t _{1/2} (h)	ASAT (Ui/l)	ALAT (Ui/l)	B.Totale (mg/l)	B.indirecte (mg/l)	B.directe (mg/l)
1	4,24	6,71940566	16.74	12.35	4.31	2	2
2	6,79	1,46145694	17.51	11.47	4	2	1.8
3	4,08	4,8207405	20.57	18.68	2.7	1	1.99

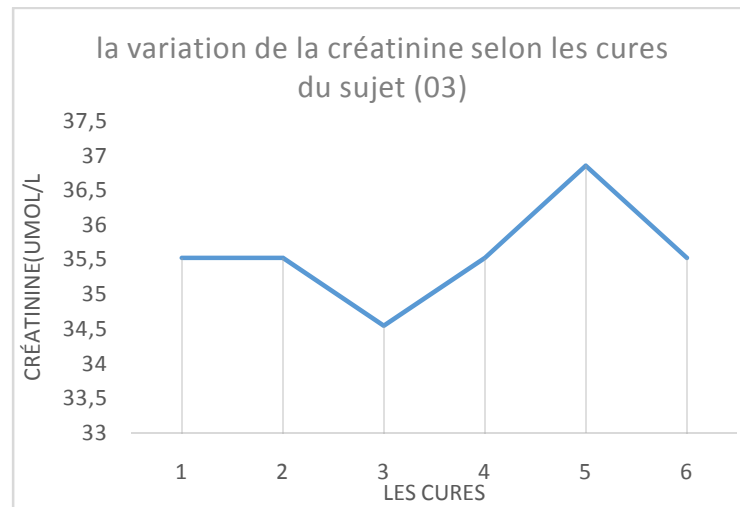
- Le temps de demi vie varie de 1 à environ 7 heures, et cela indique une élimination décalée par rapport aux normes, mais les valeurs (6.7 h ,1.4 h et 4.8 h) sont proportionnelles à la dose administrée de l'IFF (1g).
- Les valeurs des marqueurs hépatiques n'indiquent aucune toxicité hépatique, elles sont dans les normes.

IV.4.Sujet 3 : Dans le cas du patient 3 on s'est intéressé plus aux valeurs des marqueurs hépatiques qui sont représentées dans le tableau suivant :

- **Tableau IV.4 :** les résultats des marqueurs hépatiques et rénaux du sujet 3

cures	créa(mg/l)	ASAT (Ui/l)	ALAT (Ui/l)	B.Totale (mg/l)	B.indirecte (mg/l)	B.directe (mg/l)
1	4	44	25	11	/	/
2	4	38.43	11.05	5	/	/
3	3,89	56.06	24.27	/	/	/
4	4	39	14	9	/	/
5	4,15	28.25	14.11	/	/	/
6	4	28	23	3	1	2

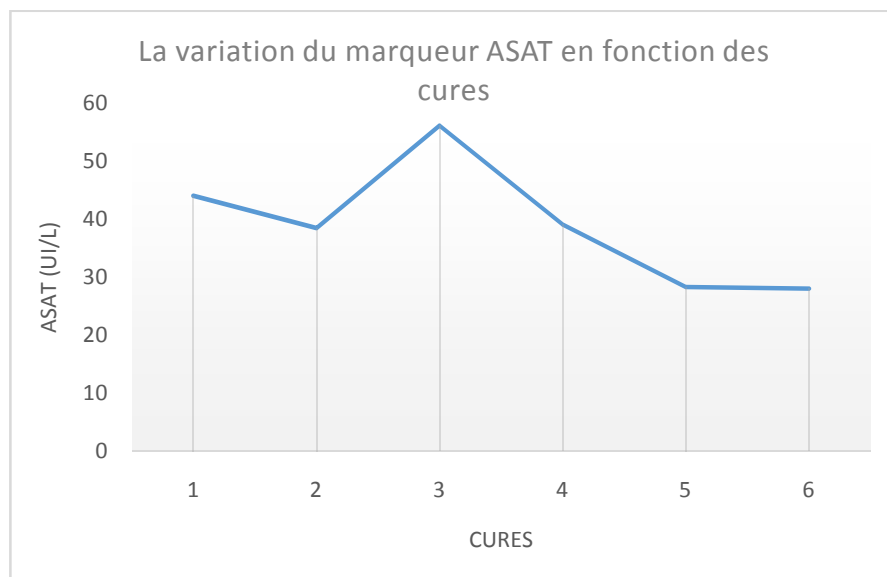
Le graphe de la figure qui suit décrit ces variations anormales de la créatinine pour le sujet 3 :



- **La Figure IV.2 :** Variation de la créatinine en fonction des cures pour le sujet 3.

On observe que les valeurs de la créatinine ne dépassent pas la norme 6-14 mg/l, mais varient d'une façon anormale au-dessous de la valeur normale. Ce qui indique une anomalie rénale légère, expliquée sur l'échelle pharmacologique par la mauvaise filtration glomérulaire de la créatinine par les reins.

- Les valeurs du marqueur hépatique (ASAT) en fonction des cures sont représentées dans le graphe suivant :



- **La Figure IV.3 :** Variation de l'enzyme ASAT en fonction des cures pour le sujet 3.

On observe sur le graphe une forte hausse de la libération de l'enzyme ASAT dans le foie, après la cure 3 avec une valeur élevée de 56.06 Ui/L. On peut l'expliquer par la dégradation des cellules hépatiques, due au traitement par ifosfamide (1g) en mettant en cause une **CYTOLYSE** qui provoque une toxicité hépatique.

CONCLUSION

Le cancer de l'enfant est différent du cancer de l'adulte. Les diagnostics, le pronostic, les objectifs de traitement, les modalités thérapeutiques, la tolérance aux différentes thérapies, la nécessité du suivi à long terme et l'approche du patient et de sa famille sont tout à fait particuliers à cette population [34]. L'oncologie pédiatrique est un modèle en termes de recherche collaborative, ce qui a permis de transformer une maladie autrefois universellement fatale en une maladie curable pour la majorité des enfants atteints de cancer [35].

En cancérologie, la chimiothérapie, au même titre que la chirurgie et la radiothérapie, demeure l'un des principaux moyens utilisés par les cliniciens pour le traitement des tumeurs. Malgré une adaptation individuelle de la dose à la surface corporelle, la réponse au traitement varie beaucoup d'un patient à l'autre. Certains patients sont considérés comme « mauvais répondeurs » alors que d'autres présentent des toxicités inacceptables. L'index thérapeutique très étroit de cet agent alkylant (Ifosfamide) nécessite une optimisation des doses utilisées et une diminution des variabilités interindividuelles tant du point de vue pharmacocinétique « PK » (ce que l'organisme fait au médicament, absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination « ADME ») que du point de vue pharmacodynamique « PD » (ce que le médicament fait à l'organisme). La contribution de la variabilité pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique à la variabilité de la réponse clinique aux traitements a clairement été démontrée [36]. On a remarqué durant cette étude *in vivo*, qui traite la toxicité de l'ifosfamide administrée par voie intraveineuse sur trois sujets, que ces derniers ont réagi d'une façon différente à ce traitement, en observant des effets secondaires très distincts, qui sont expliqués par plusieurs facteurs comme suit :

- ✓ Le polymorphisme interindividuel, qui représente la coexistence de plusieurs allèles au sein d'une même population créant des caractères phénotypiques différents.
- ✓ Les paramètres : Age, poids et le type de Cancer.

CONCLUSION

La recherche de l'origine des variabilités devient une approche rationnelle pour l'optimisation des doses de l'IFOSFAMIDE et permet de mesurer leur influence. En effet, la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques peut s'expliquer par la variabilité de certains éléments biologiques, démographiques ou physiopathologiques propres à chaque patient. Ces éléments sont appelés covariables (ce sont des variables qui influent sur d'autres variables) . Ces variables doivent souvent être relevées pour leur rôle connu ou supposé dans le phénomène étudié. Les individus ont une capacité très variable à métaboliser et à éliminer (exposition systémique) les médicaments, qui provient d'une combinaison de variables physiologiques intrinsèques (génétiques) caractéristiques et de facteurs environnementaux. Cette variabilité devient très importante vis-à-vis de l'ifosfamide notamment en cas de polychimiothérapie avec des médicaments qui sont métabolisés par la même voie intraveineuse. En effet, l'un des principaux mécanismes impliqué dans l'élimination de la plupart des agents anticancéreux classiques, est le métabolisme par la famille enzymatique des cytochromes P450 3A4, et par l'excrétion biliaire et/ou urinaire via les transporteurs ATP-Binding cassette comme ABCB1. De nombreuses études ont montré les variations inter et/ou intra patient importantes dans l'activité de ces enzymes ce qui pourrait influencer les différentes voies d'élimination des médicaments anticancéreux . Nous savons que l'intensité de l'effet (efficacité et toxicité) est liée au moins en partie à l'exposition au médicament (concentrations sanguines et/ou plasmatiques), elle même dépendante du comportement pharmacocinétique de la molécule et plus particulièrement de son élimination .Par conséquent, adapter la dose à la clairance d'élimination (CL) permet de mieux maîtriser le niveau d'exposition au médicament et de diminuer les variabilité interindividuelles [36].

A l'heure actuelle, de plus en plus d'initiatives sont mises en avant afin d'explorer la synergie d'association de la chimiothérapie classique avec les thérapies ciblées. D'un côté, la chimiothérapie classique utilise des agents cytotoxiques détruisant les cellules tumorales mais aussi certaines cellules normales qui se multiplient rapidement dans l'organisme (cellules sanguines, spermatozoïdes, épithéliums cutané, respiratoire et digestif), en entraînant de nombreux effets secondaires. De l'autre côté les "thérapies ciblées" sont des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse. C'est un traitement à l'aide de médicaments qui, selon leur cible, visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse, en l'affamant, en provoquant sa mort, en dirigeant le système immunitaire contre

CONCLUSION

elle ou en l'incitant à redevenir normale. Ces molécules, qu'elles soient des thérapies conventionnelles ou ciblées sont métabolisées et éliminées par les reins ou par le système hépatique [36].

Références Bibliographiques

[1] : « <https://fr.fr.facebook>. »

[2] : « www.infirmiers.com>posts. »

[3] : Djazairess 1 500 enfants atteints de cancer chaque année en Algérie.

« <http://www.djazairess.com/fr/letemps/34704> »

[4] : OMS/Cancer. « www.who.int »

[5] : **Damien Veau**. « Synthèse de nouveaux composés N-Polyheteroaromatique Fusionnés Basés sur les motifs granulatimide et triazolophthalazine pour leurs propriétés anticancéreuses ou antituberculeuses ». Université Toulouse III - Paul Sabatier

[6] : **Louise Bouchard**. « Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie (Un guide pour la personne en traitement de chimiothérapie) ». Université de Montréal.

[7] : **Professeur J.F. Heron**. « Histoire générale du cancer » Faculté de Médecine de Caen - France

[8] : **Gaelle Lenglet** « Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants Ciblant l'ADN ou les protéines »

[9] : **Dr. F. Agag**. « Epidémiologie des Cancers ». Décembre 2012

[10] : **Pharmacothérapie « Le cancer chez l'enfant »** .Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal,

[11] : **Nicole Morel**. « Généralités sur le cancer ».Formation continue AS en cancérologie

[12] : « [http://www.news-medical.net/health/History-of-Chemotherapy-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/History-of-Chemotherapy-(French).aspx) »

[13] : **Clémence Poirot**. « L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : Les besoins du patient et la place du pharmacien »

[14] : **Gilles Cornaire**. « Principe de traitements en chimiothérapie ».

Références Bibliographiques

[15] : **Burhan Knouzy**. « Chloroacetaldehyde : de l'implication dans les mécanismes physiopathologiques de la néphrotoxicité de l'ifosfamide à la contribution et à effet anticancéreux » .

[16] : **pierre camille granvil**. « Effet de la chiralité sur la pharmacocinétique, La biotransformation, la toxicité et l'efficacité de l'ifosfamide ».Université de Montréal.

[17] : partie 1 « cours pharmacologie générale et de biopharmacie 2016-2017 ».université d'Abderrahmane Mira de bejaia

[18] : « http://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4043_devenir.htm »

[19] : **J.P.Labaune**. « Pharmacocinétique (principes fondamentaux) ». Préface du Pr.J.Weppiere.

[20] : **L. Monassier**. « Chapitre 22 : Chimiothérapie anticancéreuse ».Strasbourg, Pharmacologie DCEM3 «Les anticancéreux » -2012

[21] : **D. Belpomme**.« Diversité des mécanismes de résistance aux chimiothérapies anticancéreuses ».

[22] : **Gerhard Theyer, Gerhard Hamilton**

« Rôle de la résistance multi-drogues dans les tumeurs génito-urinaires » .Service d'Urologie, Wilhelminenspital, Vienna, Autriche

[23] : « <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23776> . »

[24] : **Julie Prunel**. « Glycoprotéine-P et interactions médicamenteuses en Pratique courante à l'officine ».

[25] : « <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/avant-propos.html> . »

[26] : « http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp01.html . »

Références Bibliographiques

[27] : **Lahmile Fatima Zahra.** «Paramètres Biochimiques du Bilan Rénal et Détection d'une insuffisance Rénale »

[28] :« <http://www.physiotherapiepour tous.com/foie/insuffisance-hepatique/> »

[29] : **Fleiget al. J .Hepatol.** « Attitude pratique en cas d'élévation des transaminases »..

[30] :« http://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_enzymes01.htm. »

[31] : « <http://www.santetropicale.com/santemag/algerie/poivue28.htm> »

[32] : « <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-vessie/Les-traitements-des-cancers-de-la-vessie-infiltrants-non-metastatiques/Un-traitement-general-par-chimiotherapie> »

[33] :« http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimio »

[34] : Le cancer chez l'enfant .«www.pharmactuel.com »

[35] : **Keyvan Rezaia** .Université de René Descartes. paris V.

[36] : Pierre Moreau, Diane Lamarre. « Emigrer sans sa profession » .Université de Montréal (Québec) Canada.

Résumé

Résumé

L'ifosfamide est un principe actif de la classe des alkylants de la famille des moutardes azotés ,utilisé dans le traitement de certain cancers chez l'enfant .

La voie intraveineuse constitue une des formes d'administrations dont la biodisponibilité est plus élevée (100%) qui suscite le plus de risque et de la toxicité des médicaments anticancéreux .Afin de palier à ce problème, nous avons effectué une étude sur trois sujets atteints de cancers différents. Après avoir administré à ces derniers l'ifosfamide, nous avons observé des différentes réactions et nous avons effectué des bilans afin de déterminer les paramètres associés à ces toxicités et leur seuil.

Nous avons conclu que certains paramètres peuvent être responsables de ces diverses réactions entre les trois sujets : polymorphisme interindividuel, poids âge ...etc.

Les Meilleures alternatives de la chimiothérapie sont en plein evolution scientifique ,nous citons les plus importantes : La thérapie ciblée et la vectorisation.

Mots clés : Ifosfamide, intraveineuse, chimiothérapie, biodisponibilité, toxicité.