

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique**

**Université Blida 1 – Saad Dahleb**



**Faculté de médecine  
Département de Pharmacie**

**Thérapie Ciblée : Prise en Charge  
Thérapeutique Du Cancer du Côlon**

**Mémoire de fin d'études Présenté en vue de l'obtention du Diplôme  
de  
Docteur en Pharmacie  
Session : Juillet 2021**

**Présenté par :**

- **MAHMOUDI Manel**
- **LORIBI Abdelmoumene**
- **BARDAD Rabah**

**Encadré par :**

- **Dr LACEB. L : Maître Assistante en Chimie Thérapeutique.**

**Membres du jury :**

- **Président : Dr Djellouli. S : Maître Assistant en pharmacologie.**

**Examineurs :**

- **Dr Boucekchoukh. A : Maître Assistante en chimie minérale.**
- **Dr Semmar. I : Maître Assistante en hydro-bromatologie.**

## REMERCIEMENTS

*Tout d'abord, nous tenons à remercier Allah, le tout puissant, de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience durant ces longues années d'étude de mener à terme notre modeste travail.*

*Nous adressons nos remerciements :*

*A notre promotrice docteur Laced Lydia d'avoir proposé ce thème et pour la confiance qu'elle nous a accordée, son encouragement et ses précieux conseils dans l'aboutissement de ce mémoire.*

*Au docteur S.Djellouli d'avoir accepté de présider notre jury.*

*Aux docteur Semmar et docteur Bouhekchoukh d'avoir accepté d'examiner notre mémoire.*

*A toute les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de notre projet de fin d'étude.*

## DEDICACE

### *Ma famille*

*Merci papa pour ton soutien du premier jusqu'au dernier jour, tu as toujours été le premier à me pousser pour faire mes études de pharmacie, merci d'avoir cru en moi. Tu es ma plus grande source d'inspiration.*

*Merci maman pour tous les sacrifices que tu as fait pour que je mène à bien mes études, merci d'avoir toujours été présente et pour ta bienveillance.*

*À ma sœur, Abir, Merci d'être toujours présente quand il le faut, de me comprendre et de me soutenir quoi qu'il arrive. Je suis fière de notre très belle complicité, fière de tous les bons moments partagés ensemble, fière de t'avoir comme sœur.*

*Lyna et Walid merci à vous également mes amours.*

*Manel*

## DEDICACE

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*A mes chères sœurs ; pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.*

*A tous mes amis, et spécialement mon trinôme RABAH et MANEL.*

*Abdelmoumene*

## DEDICACE

*C'est avec une immense joie que je dédie cette modeste œuvre à : Ceux qui m'ont tout donné et je ne leurs ai rien rendu, si ce n'était pas pour eux, je ne serais pas qui je suis maintenant «vous mes très chers parents».*

*A vous mes sœurs et mon petit frère qui m'avez toujours soutenu et encouragé  
durant ces années d'études*

*A mes adorables petits-neveux et ma jolie nièce, qui m'apportent la joie et le  
bonheur*

*A mon trinôme qui m'avoir donné la chance de travailler avec eux*

*A tous les amis que j'ai connus jusqu'à présent, qui étaient là pour moi quand  
j'en avais besoin*

*À moi-même ( Audere Est Facere )*

*A ceux qui m'ont aidé et qui ont cru en moi... Et ceux qui ne l'ont pas fait*

*Enfin, à tous ceux qui m'aiment (YNWA)*

*Rabah*

## Liste des tableaux :

Tableau 1 : Agents favorisant le développement d'un cancer <sup>2</sup> :.....	9
Tableau 2 : Nomenclature des anticorps monoclonaux, les syllabes renseignant sur la cible thérapeutique : .....	45
Tableau 3 : Les principaux médicaments de la thérapie ciblée : .....	58
Tableau 4 : Résumé des données concernant l'HTA associée aux traitements anti-angiogéniques :.....	65
Tableau 5 : Association chimio/thérapie ciblée selon le type de cancer :.....	69
Tableau 6 : Les protocoles utilisés pour le traitement de cancer du côlon au niveau de CAC Blida : .....	75
Tableau 7 : Classement des protocoles selon le nombre des patients traité durant l'année 2020 : 58 patients : .....	76
Tableau 8 : Classement des protocoles d'association thérapie ciblée + chimiothérapie :.....	78
Tableau 9 : Classement des patients traités par plusieurs protocoles :.....	80
Tableau 10 : Classification des protocoles de traitement du cancer du côlon selon le sexe des patients : .....	81
Tableau 11 : Classification des protocoles du traitement du cancer du côlon selon l'âge : .....	83
Tableau 12 : Acquisition totale en unité durant l'année 2020 : .....	88
Tableau 13 : Distribution des molécules de chimiothérapie comparées à celle de la thérapie ciblée par la pharmacie centrale du CAC : .....	90
Tableau 14 : Distribution des protocoles de chimiothérapie par mois :.....	92
Tableau 15 : Distribution des protocoles des thérapies ciblées par mois :.....	95
Tableau 16 : Coût d'acquisition de la thérapie ciblée et la chimiothérapie au niveau du CAC Frantz Fanon Blida :.....	97
Tableau 17 : Le coût d'acquisition des molécules de chimiothérapie en 2020 : .....	98
Tableau 18 : Le coût d'acquisition des molécules de chimiothérapie en 2020 : .....	99
Tableau 19 : Doses nécessaires pour chaque protocole : .....	100
Tableau 20 : Protocole Bevacizumab-FOLFOX : .....	101
Tableau 21 : Protocole Bévacicumab -FOLFIRI : .....	101
Tableau 22 : Protocole Cétuximab-FOLFIRI :.....	102
Tableau 23 : Protocole Panitumumab-FOLFOX : .....	103
Tableau 24 : Protocole Bévacicumab-XELOX : .....	103
Tableau 25 : Protocole Cétuximab – FOLFOX :.....	104
Tableau 26 : Protocole LV5FU2-BEVACIZUMAB :.....	104
Tableau 27 : Coût d'une cure des protocoles :.....	105

## Liste des figures :

Figure 1 : Les étapes clés de la cancérogenèse. <sup>7</sup> .....	12
Figure 2 : Estimation du nombre des nouveaux cas en 2020 dans chaque continent. <sup>19</sup> .....	18
Figure 3 : Estimation du nombre de décès en 2020, en Algérie, les deux sexes, tous âges. <sup>19</sup> .....	19
Figure 4 : Estimation du nombre de nouveaux cas de 2020 à 2040. <sup>19</sup> .....	19
Figure 5 : les principaux facteurs de risques. <sup>2</sup> .....	21
Figure 6 : Les différents modes d'actions de la thérapie ciblée. ....	42
Figure 7 : Illustration schématique des 4 grands types d'anticorps monoclonaux. ....	44
Figure 8 : Les différentes voies de signalisation et lieux d'inhibition possibles en oncologie.....	46
Figure 9 : Principales voies métaboliques ciblées par la Thérapie ciblée. <sup>58</sup> .....	50
Figure 10 : Mécanisme d'action du Trastuzumab. <sup>68</sup> .....	53
Figure 11 : La structure chimique de L'Imatinib mesylate. ....	54
Figure 12 : Mécanismes d'action du Bévécizumab, du Sunitinib et du Sorafénib. <sup>68</sup> .....	55
Figure 13 : Mécanisme d'action du Rituximab. <sup>77</sup> .....	57
Figure 14 : Syndrome main-pied sous sorafénib : lésions inflammatoires hyperkératosiques. ....	61
Figure 15 : Syndrome main-pied avec atteinte des mains. ....	62
Figure 16 : Apathie chez un patient de 65 ans sous inhibiteur mTor. ....	62
Figure 17 : 1) Aspect caractéristique des cheveux (secs, frisés cassants) sous anti-EGFR, 2) Alopécie induite par le nilotinib. <sup>91</sup> .....	63
Figure 18 : Xérose induite par le dasatinib / 2 : Eczéma craquelé sous anti-EGFR. <sup>91</sup> .....	64
Figure 19 : Le nombre des patients du cancer du côlon traités par chaque protocole durant l'année 2020 au niveau du CAC Frantz Fanon Blida. ....	77
Figure 20 : Classement des protocoles d'association thérapie ciblée + chimiothérapie du cancer du côlon durant l'année 2020 au niveau du CAC Frantz Fanon Blida.....	78
Figure 21 : Classification des protocoles de traitement du cancer du côlon selon le sexe des patients. ...	81
Figure 22 : Acquisition totale en unité durant l'année 2020. ....	88
Figure 23 : La distribution annuelle de la thérapie ciblée et chimiothérapie en pourcentage. ....	89
Figure 24 : La distribution de la thérapie ciblée et chimiothérapie par rapport à la quantité totale distribuée par mois. ....	90
Figure 25 : La distribution totale en pourcentage par mois. ....	91
Figure 26 : Coût d'acquisition de la thérapie ciblée et de la chimiothérapie. ....	97
Figure 27 : Coût d'acquisition d'une cure selon le protocole.....	106
Figure 28 : Coût d'une cure par protocoles en pourcentage. ....	107

## Liste des abréviations :

**ABC** : ATP Binding Cassette

**Ac** : Anticorps.

**ADCC** : Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps).

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique.

**Ag** : Antigènes.

**AKT** : du nom d'un oncogène viral (anciennement appelée Protéine Kinase B).

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**Anti-H1** : AntiHistaminiques H1.

**ARN** : Acide Ribonucléique

**ATP** : Adénosine-TriPhosphate.

**BHE** : Barrière Hémato-Encéphalique

**Bcr/Abl** : Breakpoint Cluster Region (Région de point de rupture) / Abelson.

**BRAF** : v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B.

**BU** : Bandelettes Urinaires.

**CAC** : Centre Anti Cancer.

**CBNPC** : Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules.

**CC** : Cancer du Côlon

**CCR** : Cancer Colorectal.

**CD** : Cluster de Différenciation.

**CSC** : Cellules Souches Cancéreuses.

**CTLA-** : cytotoxic T lymphocytes associated protein ( protéine associé au lymphocyte T cytotoxique).

**DPD** : Dihydro Pyrimidine Déshydrogénase.

**ECG** : Electrocardiogramme.

**EGF** : Epidermal Growth Factor.

**EGFR** : Epithelial Growth Factor Receptor (Récepteur du Facteur de Croissance Epidermique).

**ERBB**: Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinas.

**5-FU** : 5-Fluorouracil

**GEP-NET** : Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.

**GIST** : Tumeurs Stromales Gastro-Intestinal.

**GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormone.

**HTA** : HyperTension Artérielle

**HER** : HumanEpidermalgrowth factor Receptor (Récepteur du Facteur de Croissance Epidermique Humain)

**Ig**: Immunoglobuline

**IGF** : Insuline-like Growth Factor

**ITK** : Inhibiteur Tyrosine kinase

**IV** : Intraveineuse

**c-Kit** : proto-oncogene c-Kit (tyrosine-protein kinase Kit)

**LAL** : Leucémies Aiguës Lymphoblastiques

**LHRH** : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

**LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique

**MAP** : Mitogen Activated Proteins

**MAPK** : Mitogen Activated Protein Kinase (Protéine Kinase activée par un mitogène)

**MEK** : Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinase

**MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

**mTOR** : mammalian Target Of Rapamycine

**mTORC**: mammalian Target Of Rapamycine Complex

**NFS** : Numération de la Formule Sanguine

**NK** : Natural kille

**NCI-CTCAE V**: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**PA** : Pression Artérielle

**PARP** : Poly(ADP-Ribose) Polymérase

**PD-1**: programmed cell death protein 1 (protéine de mort programmée de la cellule)

**PDGFR** : Platelet-Derived Growth Factor Receptor

**PI3K** : Phosphatidylinositol-3-kinase

**PRAS 40**: Prolin- Rich AKT Substrate 40

**PTEN**: Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten

**RAS** : Rat sarcoma virus

**RCP** : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire

**TC** : Thérapie Ciblée

**TNM** : TumorNodeMetastasis

**UVA** : Ultra Violet A

**VEGF** : VascularEndothelialGrowth Factor (Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire)

**VEGFR** : VascularEndothelialGrowth Factor Receptor (Récepteur du Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire)

**VHP** : Virus du Papillome Humain

**VLDL** : Very Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de très basse densité)

## Table des matières :

REMERCIEMENTS.....	II
DEDICACE.....	III
Liste des tableaux : .....	VI
Liste des figures : .....	VII
Liste des abréviations : .....	VIII
Table des matières : .....	XI
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Généralités sur le cancer.....	5
I. Généralités :.....	6
I.1 Définitions : .....	6
I.1.1 Cancer : .....	6
I.1.2 Tumeur : .....	6
I.1.3 Métastase : .....	7
I.1.4 Cancérogenèse : .....	7
I.2 Causes du cancer : .....	8
I.3 Mécanisme de développement d'une tumeur : .....	8
I.4 Cellules cancéreuses : .....	10
I.4.1 Caractéristiques des cellules cancéreuses : .....	10
I.4.2 Définition des cellules souches cancéreuses : .....	10
I.5 Développement et propagation du cancer : .....	10
I.5.1 Initiation : .....	11
I.5.2 Promotion : .....	11
I.5.3 Propagation : .....	11
I.6 Types de cancers : .....	12
I.7 Dépistage : .....	13
I.8 Stade du cancer : .....	13
I.9 Symptômes : .....	14
I.10 Réponse de l'hôte contre les tumeurs : .....	15
I.11 Diagnostic : .....	16
I.12 Prévention du cancer : .....	17
II. Epidémiologie : .....	18
II.1 Incidence et mortalité : .....	18

II.2	Facteurs de risques :	20
II.2.1	Tabac :	20
II.2.2	Alcool :	20
II.2.3	L'obésité et le surpoids :	20
II.2.4	Alimentation :	20
II.2.5	Facteurs environnementaux :	21
III.	Traitement du cancer	22
III.1	Chimiothérapie :	22
III.1.1	Anti métabolites :	22
III.1.1.1	Antifoliques :	22
III.1.1.2	Les Anti pyrimidiques :	23
III.1.1.3	Les Antipuriques :	24
III.1.1.4	Les Agents alkylants :	24
III.1.2	Inhibiteurs des topo-isomérases :	25
III.1.2.1	Inhibiteurs de topo-isomérase I :	25
III.1.2.2	Inhibiteurs de topo-isomérase II :	25
III.1.3	Les poisons du fuseau :	26
III.1.3.1	Les alcaloïdes de la vinca :(VINCRISTINE ; VINBLASTINE) :	26
III.1.3.2	Les Taxanes :	26
III.2	Hormonothérapie :	27
III.2.1	Définition :	27
III.2.2	Médicaments hormonaux :	27
III.2.2.1	Corticostéroïdes (stéroïdes) :	27
III.2.2.2	L'hormone thyroïdienne :	28
III.2.2.3	Les analogues de la somatostatine :	28
III.2.2.4	Hormones sexuelles :	28
III.3	Radiothérapie :	29
III.3.1	Définition :	29
III.3.2	Types de radiothérapie :	29
III.3.2.1	Radiothérapie externe :	29
III.3.2.2	Radiothérapie interne :	30
III.4	Chirurgie :	31
III.4.1	Définition :	31
III.4.2	Types de chirurgies :	32
III.4.2.1	Diagnostic :	32
III.4.2.2	Stadification :	32
III.4.2.3	Ablation de la tumeur :	32

III.4.2.4	Débogage : .....	33
III.4.2.5	Palliation : .....	33
III.4.2.6	Reconstruction : .....	33
III.4.2.7	Prévention : .....	33
III.5	Immunothérapie : .....	33
	Plusieurs classes d'anticancéreux avec mécanismes d'action différents peuvent être considérées comme des médicaments d'immunothérapie : .....	34
•	Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : .....	34
IV.	Cancer du côlon : .....	35
	Chapitre II : La thérapie ciblée .....	36
I.	Définitions : .....	37
I.1	Médecine de précision : .....	37
I.2	Immunothérapie : .....	37
I.3	Thérapie ciblée : .....	38
II.	Historique : .....	38
II.1	Evolution des traitements anticancéreux : .....	38
II.2	Historique de la thérapie ciblée dans le traitement de cancer : .....	39
III.	Modes d'action : .....	40
IV.	Classes pharmacologiques des molécules de la thérapie ciblée : .....	42
IV.1	Anticorps monoclonaux : .....	43
IV.1.1	Définition : .....	43
IV.1.2	Nomenclature : .....	44
IV.2	Inhibiteurs de la tyrosine kinase : .....	46
V.	Cibles thérapeutiques : .....	47
V.1	Récepteurs tyrosine kinase : .....	47
V.2	Voies de signalisation : .....	48
V.3	Angiogenèse: vascular endothelial growth factor (VEGF): .....	50
VI.	Classement du médicament selon le leur cible : .....	51
VI.1	Antiangiogéniques : .....	51
VI.2	Anticorps anti-EGFR et leurs facteurs prédictifs de réponse : .....	52
VI.3	Anti HER 2 : .....	52
VI.4	Inhibiteurs de BRAF : .....	56
VI.5	Les inhibiteurs de mTOR : .....	56
VI.6	L'anti CD-20 (Rituximab) : .....	56
VII.	Résistance à la thérapie ciblée : .....	59
VIII.	Traitements combinés (la multi cible) : .....	60

IX.	Bithérapie :	60
X.	Effets indésirables.....	61
X.1	Effets indésirables cutanéomuqueux :	61
X.1.1	Syndrome main-pied :	61
X.1.2	Stomatites et mucites :	62
X.1.3	Rash :	63
X.1.4	Alopécie et modification des cheveux :	63
X.1.5	Photosensibilité :	63
X.1.6	Xérose cutanée :	63
X.2	Effets indésirables gastro-intestinaux :	64
X.2.1	Nausées et vomissements :	64
X.2.2	Troubles du transit :	64
X.3	Autres effets indésirables :	65
X.3.1	HTA :	65
X.3.2	Troubles rénaux :	66
X.3.3	Risque de phlébite et d'embolie pulmonaire :	66
X.3.4	Troubles hépatiques :	66
X.3.5	Trouble métabolique.....	66
X.3.5.1	Métabolisme lipidique :	66
X.3.5.2	Métabolisme glucidique :	66
X.3.5.3	Dysthyroïdie :	66
Chapitre III :	Protocoles anticancéreux associant la thérapie ciblée et la chimiothérapie .....	67
I.	Protocoles de traitement anticancéreux :	68
I.1	Association thérapie ciblée et la chimiothérapie :	68
I.2	Critères de choix de protocoles :	70
I.3	Réunions de concertation pluridisciplinaire :	71
PARTIE PRATIQUE	.....	72
Évaluation des protocoles utilisés pour le traitement du cancer du côlon au niveau de CAC Blida en 2020 (Place de la thérapie ciblée par rapport à la chimiothérapie).....		73
I.	Introduction : Présentation du terrain d'étude :	73
II.	Matériels et méthode :	73
II.1	Matériels :	73
➤	Population d'étude :	73
II.2	Méthode :	74
III.	Résultats et interprétation :	74
III.1	Etude sur les protocoles utilisés pour le traitement de cancer du côlon durant l'année 2020 au niveau de CAC Blida :	74

III.1.1	Protocoles utilisés pour le traitement de cancer du côlon au niveau de CAC Blida :	74
III.1.2	Classement des protocoles selon le nombre des patients traités durant l'année 2020 : 58 patients :	76
III.1.3	Classement des protocoles d'association thérapie ciblée + chimiothérapie selon l'utilisation en 2020 :	78
III.1.4	Utilisation de plusieurs protocoles pour le même patient :	79
III.1.5	Utilisation des protocoles de traitement de cancer de colon selon le sexe des patients :	81
III.1.6	Utilisation des protocoles selon l'âge des patients :	83
III.1.7	Protocoles associant la thérapie ciblée à la chimiothérapie :	84
III.1.7.1	Description des protocoles :	84
III.2	Evaluation de la distribution et du coût des molécules utilisés pour le traitement du cancer en 2020 :	88
III.2.1	Evaluation de la distribution :	88
III.2.1.1	La distribution totale durant l'année 2020 :	88
III.2.1.2	La distribution hebdomadaire par molécule :	91
III.3	Evaluation du coût :	96
III.3.1	Coût d'acquisition totale :	97
III.3.2	Coût d'acquisition par molécule :	98
III.3.3	Evaluation du coût des protocoles (chimiothérapie +thérapie ciblée) utilisés pour le traitement du cancer du côlon :	100
III.3.3.1	Doses nécessaires pour chaque protocole :	100
III.3.3.2	Evaluation par protocole :	101
III.3.3.3	Evaluation du coût total :	105
IV.	Discussion des résultats :	107
	Conclusion et perspectives	108
	Références bibliographiques	XVI

# Introduction générale

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, malgré les innovations thérapeutiques réalisées dans le domaine de l'oncologie au cours de ces dernières décennies. Le cancer reste une priorité en matière de santé publique.

Grâce à l'amélioration des outils technologiques, la découverte de nouvelles cibles a permis la mise au point de médicaments qui bloquent des mécanismes précis impliqués dans la croissance, la multiplication et la dissémination des cellules cancéreuses, c'est la thérapie ciblée : mieux tolérées que les chimiothérapies classiques car plus spécifiques de la cellule cancéreuse.

Cette thérapie est choisie en fonction du profil biologique du patient et les caractéristiques des cibles moléculaires de la tumeur.

De nos jours, la thérapie ciblée commence à prendre une place importante parmi les autres traitements anticancéreux, elle est souvent utilisée pour compléter une première phase de traitement.

En Algérie, la thérapie ciblée fait partie des choix thérapeutiques de lutte contre le cancer. Mais quelle est sa place par rapport aux autres traitements anticancéreux ? Quel est son montant d'acquisition ? Et combien coûte une cure de protocole utilisant une molécule de thérapie ciblée ?

Afin de répondre à ces questions une enquête de 3 mois au niveau du centre anti-cancer (CAC) de Blida a permis de collecter des données concernant le coût et la consommation durant l'année 2020 des molécules de la thérapie ciblée ainsi qu'une analyse des protocoles utilisés pour le traitement des patients atteints de cancer du côlon diagnostiqués durant la même année.

Les objectifs de notre étude sont :

- Étudier les différents types de thérapies ciblées ainsi que leurs modes d'action et leurs effets secondaires.
- Définir les différents protocoles utilisés dans le traitement du cancer du côlon au niveau de CAC.
- Évaluer le coût d'acquisition des différentes molécules de la thérapie ciblée au niveau de CAC.

La première partie de ce travail dresse des généralités sur le cancer, l'état des lieux sur l'épidémiologie du cancer à l'échelle mondiale et en Algérie ainsi que sur les traitements

anticancéreux existants, et plus particulièrement sur les thérapies ciblées qui sont au cœur de ce travail de thèse et une présentation des protocoles anticancéreux associant la thérapie ciblée et la chimiothérapie .

La partie pratique évalue :

- Le nombre de patients déjà diagnostiqués par un cancer du côlon bénéficiant d'un traitement par thérapies ciblées et ou chimiothérapie.
- Les types de protocoles utilisés.
- La distribution des deux thérapies par unités ; ainsi que leur coût d'acquisition globale et par cure selon le protocole utilisé durant l'année2020, au niveau du centre anti-cancer (CAC) de Blida.

# **Synthèse bibliographique**

# **Chapitre I :**

## **Généralités sur le cancer**

## **I. Généralités :**

### **I.1 Définitions :**

#### **I.1.1 Cancer :**

Le cancer est une prolifération anarchique de cellules anormales. Ces cellules forment des amas, les tumeurs, qui envahissent les tissus sains. Elles peuvent également se disséminer dans le reste du corps où elles forment d'autres tumeurs, les métastases. <sup>1</sup>

Le cancer est la conséquence d'une dérégulation des mécanismes de prolifération, de survie et de différenciation cellulaires, le développement de cellules potentiellement cancéreuses est inhérent à l'existence même de la vie. Il est donc vraisemblable que l'éradication complète des cancers est illusoire. Cependant, la comparaison des caryotypes de cellules cancéreuses à leur équivalent normal révèle de multiples anomalies, et c'est l'un des reflets des modifications génétiques de tous ordres qui caractérisent les cellules cancéreuses. Ces anomalies s'accumulent au cours d'un long processus qui permet successivement la transition d'une cellule normale à une cellule « potentiellement » cancéreuse ou précancéreuse, la formation d'une tumeur primitive localisée, l'invasion tissulaire et enfin le détachement de cellules cancéreuses de la tumeur primitive et leur intravasation, ce qui permet leur migration puis la formation de métastases à distance. <sup>2</sup>

#### **I.1.2 Tumeur :**

Le mot "tumeur" est un terme générique correspondant au développement d'un tissu nouvellement formé au sein d'un tissu normal. La tumeur est provoquée par le dysfonctionnement du développement cellulaire, une tumeur maligne est un amas de cellules cancéreuses. Une tumeur bénigne n'est pas un cancer, contrairement à une tumeur maligne. Elle se développe lentement, localement, sans produire de métastases, et ne récidive pas si elle est enlevée complètement. <sup>3</sup>

De taille plus ou moins grande en raison d'une prolifération cellulaire excessive normale (tumeur bénigne) ou anormale (tumeur maligne). Tumeurs bénignes (par exemple, grains de beauté, verrues, etc.) se développent de manière localisée sans altérer les tissus adjacents. Les tumeurs malignes (cancer) ont tendance à attaquer les tissus voisins et migrent vers d'autres parties du corps provoquant des métastases. <sup>4</sup>

## I.1.3 Métastase :

Une dissémination de cellules néoplasiques dans un site secondaire (ou de plus grand ordre) non contigu et distant, au sein duquel ces cellules prolifèrent pour former une masse extravasculaire de cellules incomplètement différenciées.

La métastase n'est pas un autre cancer, mais c'est une propagation du cancer initial.<sup>5</sup>

Par exemple, les métastases d'un cancer du sein installé dans les poumons est une tumeur constituée de cellules mammaires ; ce n'est pas un cancer du poumon. Le risque de développer des métastases dépend de particularités de la première tumeur.<sup>4</sup>

Les métastases sont la principale cause de mortalité élevée par cancer ; comprendre les premiers stades des mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses fonctionnent l'invasion du stroma à une importance indéniable dans la mise en œuvre de la stratégie des thérapies efficaces visant non seulement la tumeur elle-même, mais aussi contre le microenvironnement.

Les cellules cancéreuses peuvent échapper à la tumeur primaire de diverses manières de migration et attaquent des tissus adjacents.

Concernant les tumeurs solides humaines, l'invasion solitaire, qui définit l'invasion par une cellule isolée, ou l'invasion collective qui se réfère à l'invasion par un groupe de cellules cohésives, ce sont deux moyens d'invasion le plus souvent trouvés par les pathologistes. Il est bien connu que le mode d'invasion résulte de la capacité des cellules cancéreuses à s'adapter aux signaux externes envoyés par stroma environnant, en particulier cellules et matrices.<sup>6</sup>

## I.1.4 Cancérogenèse :

La cancérogenèse est l'ensemble de phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse, la formation d'un cancer étant elle-même l'aboutissement d'événements résultant de la prolifération incontrôlée de cellules malignes sous l'effet cumulatif de multiples modifications génétiques.<sup>7</sup>

## I.2 Causes du cancer :

Le cancer résulte de la transformation de cellules normales en cellules tumorales, ce processus est passé par plusieurs étapes, traditionnellement les lésions précancéreuses se transforment en tumeurs malignes. Ces modifications proviennent de l'interaction entre les facteurs génétiques spécifiques au sujet et les facteurs externes possibles. Divisé en 3 catégories :

- **Les cancérogènes physiques** : tels que les ultraviolets et les rayonnements ionisants.
- **les cancérogènes chimiques** : tels que l'amiante, composants de la fumée de tabac, Aflatoxines (contaminants alimentaires) ou arsenic (contaminants de l'eau).
- **Les cancérogènes biologiques** : tels que certains virus, bactéries ou parasites.
- **Le vieillissement** : est un autre facteur fondamental du développement du cancer. On observe en fait que le taux d'incidence augmente fortement avec l'âge en raison de l'accumulation d'un risque de cancer spécifique au cours d'une vie, plus le fait que le mécanisme de réparation perd généralement de son efficacité.<sup>8</sup>

## I.3 Mécanisme de développement d'une tumeur :

L'élément initial de la transformation d'une cellule normale, souvent épithéliale, en cellule potentiellement cancéreuse est l'acquisition d'une autonomie vis-à-vis des contrôles de la prolifération cellulaire, qui aboutit à la multiplication anarchique de cette cellule. L'acquisition de défauts dans les mécanismes naturels de l'apoptose, qui permettent de contrôler le nombre de cellules d'un tissu et d'en éliminer des cellules anormales, est aussi impliquée.

Ces modifications résultent souvent de mutations somatiques dans les gènes contrôlant la prolifération et la survie cellulaires (oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs). De multiples autres remaniements génétiques, mutations, amplifications, fusions ou délétions de gènes et épigénétiques, méthylations, épissages différents d'ARN, surproduction de protéines, modifications de glycosylation et de lipides, permettent une invasion tumorale locale, la transition épithélio-mésenchymateuse et le détachement des cellules de la tumeur primitive pour former des métastases à distance.<sup>9</sup>

**Tableau 1 : Agents favorisant le développement d'un cancer <sup>2</sup> :**

<u>Agents</u>	<u>Cancers associés</u>
<p><b>Agents physique</b></p> <p>Rayons X</p> <p>UV</p> <p>Radionucléides</p>	<p>Leucémies, lymphomes</p> <p>Mélanomes</p> <p>Cancer de la thyroïde a Leucémies</p>
<p><b>Agents chimiques</b></p> <p>Tabac</p> <p>Amiante</p> <p>Goudron</p> <p>Sciure de bois</p>	<p>Cancer du poumon</p> <p>Cancer ORL</p> <p>Cancer de la vessie</p> <p>Mésothéliome</p> <p>Cancer du poumon</p> <p>Cancer des testicules</p> <p>Cancer des fosses nasales</p>
<p><b>Agents biologiques</b></p> <p><b>Virus</b></p> <p>Virus de papillome humain</p> <p>Virus des hépatites B et C</p> <p>Virus d'Epstein-Barr</p> <p>Virus Herpès humain de type 8</p> <p>Virus lymphotrope T humain de type 1</p> <p><b>Bactéries</b></p> <p>Helicobacter pylori</p> <p>Salmonella typhi</p> <p>Chlamydia pneumoniae</p> <p><b>Parasites</b></p> <p>Schistosoma haematobium</p>	<p>Cancer du col de l'utérus</p> <p>Cancer ORL</p> <p>Cancer du rectum, cancer du vagin</p> <p>Cancer du foie</p> <p>Lymphomes</p> <p>Sarcome de Kaposi</p> <p>Lymphomes T</p> <p>Cancer de l'estomac</p> <p>Cancer de la vésicule biliaire</p> <p>Cancer du poumon</p> <p>Cancer de la vessie</p>

## I.4 Cellules cancéreuses :

### I.4.1 Caractéristiques des cellules cancéreuses :

La cellule cancéreuse possède les caractéristiques suivantes :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération.
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
- Résistance à l'apoptose.
- Prolifération illimitée.
- Capacité à induire l'angiogenèse.
- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique.<sup>10</sup>

### I.4.2 Définition des cellules souches cancéreuses :

Les cellules tumorales sont définies comme des souches cancéreuses lorsqu'elles répondent à des critères fondamentaux :

- Elles ont le pouvoir de réformer d'autres CSC lors du processus de division (auto-renouvellement).
- Elles sont capables de se différencier vers l'ensemble des composants cellulaires présents dans la tumeur/organe en question.

Il existe une relation entre les CSC et le développement tumoral, aux métastases et à la résistance thérapeutique et influencent donc directement le pronostic clinique.<sup>11</sup>

Suite à la présence préférentielle des récepteurs membranaires de type ABC dans certains types de CSC. Ces dernières résistent au schéma de chimiothérapie actuel en expulsant le médicament vers les milieux extracellulaires.<sup>12</sup>

## I.5 Développement et propagation du cancer :

La transformation maligne est le processus complexe par lequel des cellules cancéreuses se développent à partir de cellules saines. Elle comprend plusieurs étapes (voir figure 1) :

1-Initiation.

2-Promotion.

3-Propagation.

### **I.5.1 Initiation :**

Les modifications génétiques sont conçues comme les éléments initiateurs. Ce cadre fondamentalement réductionniste postule que ce sont des mutations géniques et/ou des altérations des chromosomes dans une ou quelques cellules d'un tissu qui provoquent un échappement des cellules au contrôle de la prolifération et les préparent pour qu'elles deviennent malignes.

L'altération du matériel génétique de la cellule peut être spontanée (endogène) ou être due à un agent (exogène) qui provoque le cancer (agent cancérigène).<sup>13</sup>

### **I.5.2 Promotion :**

Les facteurs qui causent la maladie sont appelés promoteurs, qui peuvent être des substances présentes dans l'environnement externe, ou certains médicaments (comme les hormones sexuelles : par exemple, la testostérone qui stimule la libido et les performances masculines). Contrairement aux cancérigènes, les promoteurs ne sont pas, en eux-mêmes, la cause directe du cancer. Cependant, ils permettent à la cellule qui a subi l'initiation de devenir cancéreuse. La promotion n'a cependant aucun effet sur les cellules non initiées.<sup>14</sup>

### **I.5.3 Propagation :**

Le cancer peut se développer directement (envahir) dans les tissus environnants ou se propager aux tissus ou organes adjacents ou à distance. La maladie peut également se propager par le système lymphatique, ce qui est courant dans le cancer.

Exemple : le cancer du sein se propage généralement aux ganglions lymphatiques près des aisselles. Ce n'est que par la suite qu'il se propage dans des sites éloignés. Les tumeurs peuvent aussi se propager par l'intermédiaire du réseau sanguin. Ce type de propagation est typique des sarcomes.<sup>14</sup> voir figure 1.

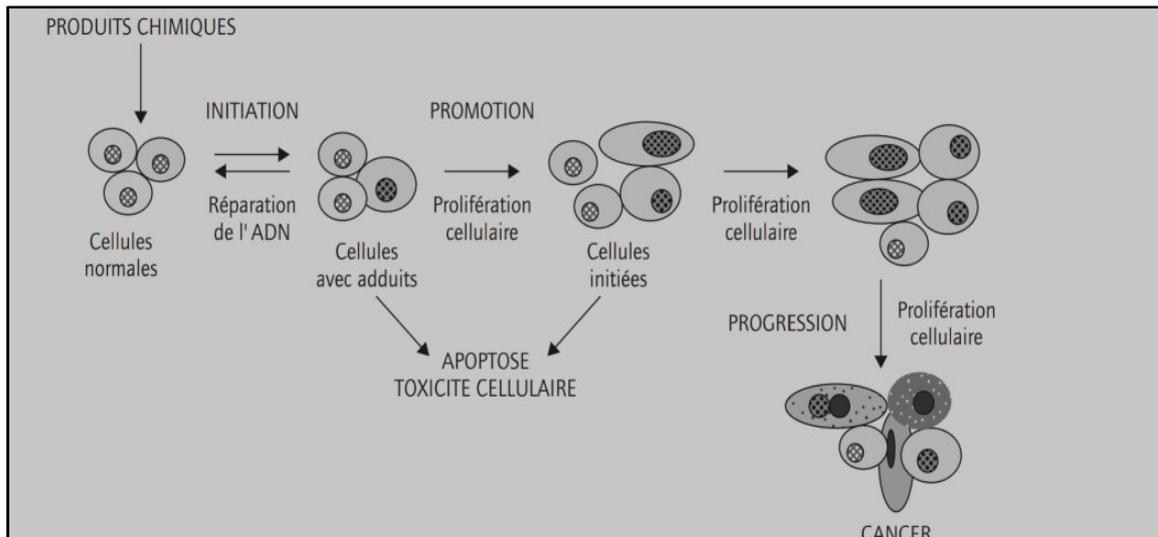


Figure 1 : Les étapes clés de la cancérogenèse. <sup>7</sup>

## I.6 Types de cancers :

Il existe plusieurs types de cancers déterminés par l'histologie, c'est-à-dire la nature du tissu dans lequel ils se développent. On distingue :

- **Les carcinomes** : où les cellules cancéreuses apparaissent dans les cellules épithéliales, les tissus recouvrant la surface interne (tissu recouvrant l'organe) ou externe (par exemple l'épiderme).

- **Les sarcomes** : dans lesquels les cellules cancéreuses sont présentes dans les tissus" de soutien tels que les os, les graisses ou les muscles.

- **Les cancers hématopoïétiques** : où le cancer affecte le sang ou les organes lymphatiques, les organes dans lesquels certaines cellules sanguines fonctionnent. <sup>15</sup>

La découverte, la prévention et le dépistage du cancer sont les principaux objectifs à garder à l'esprit.

Longtemps asymptomatique, même à son stade avancé, ce cancer ne bénéficie d'une chirurgie à visée curative que dans les stades précoces.

La découverte de ces cancers précoces est souvent par fortuite, fait à l'examen radiographies thoraciques, par exemple en contexte médecine du travail ou autre maladie associée. <sup>16</sup>

## I.7 Dépistage :

Plusieurs tests de dépistage sont utilisés pour détecter un cancer et les lésions à risque élevé avant de se transformer en cancer après quelques années (dysplasie dans le cancer du col de l'utérus et polype dans le cancer colorectal).

Le dépistage permet d'éliminer cette lésion en stade précoce avant qu'il se manifeste en tumeur maligne, ainsi il permet un diagnostic précoce de certains cancers, ceci avant l'apparition de symptômes, et ainsi une meilleure prise en charge en limitant les séquelles liées aux traitements utilisés.<sup>17</sup>

## I.8 Stade du cancer :

Le système de classification TNM du cancer a été inventé par le Français Pierre Denoix, À la fin de la deuxième guerre mondiale. Il a proposé de décrire les tumeurs selon leur extension locale (T), ganglionnaire (N) et métastatique dans d'autres organes (M).

- Une nouvelle classification TNM a été établie à partir d'une grande banque de données internationale, récoltée rétrospectivement :

- La taille de la tumeur est un facteur pronostique important, la tumeur plus de 5 cm, les performances sont similaires à la Classe II.

- La présence d'une atteinte pleurale ou péricardique est de mauvais pronostic, conduisant à considérer ces présentations comme des stades IV.

- Les nodules pulmonaires sont de meilleur pronostic : similaire à un stade T3 si présent(s) dans le même lobe pulmonaire que la tumeur primitive et à un stade T4 si situé(s) dans un autre lobe du même poumon et meilleur que les autres sites métastatiques si présent(s) dans l'autre poumon.

L'évaluation du " TNM " permet de déterminer un stade d'avancement en cinq stades :

- Le stade 0 correspond à un cancer in situ (non infiltrant).
- Le stade 1 correspond à une tumeur unique et de petite taille,
- Le stade 2 correspond à un envahissement local plus important,
- Le stade 3 correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants,

- Le stade 4 - cancer métastatique - correspond à une extension à distance, donc à l'existence de métastases.<sup>18</sup>

### I.9 Symptômes :

Alors que le cancer se développe dans l'organisme, il peut affecter la personne de plusieurs façon en comprimant les tissus adjacents ce qui provoque la douleur ou une altération à une fonction importante de l'organisme et il peut produire des substances qui interfèrent avec d'autres organes (syndromes paranéoplasiques) ; par exemple, le fait d'avoir une tumeur à proximité de la vessie ; ça peut empêcher l'élimination de l'urine. Un cancer à l'intérieur des os peut provoquer une douleur osseuse.

- Les symptômes d'une tumeur primitive incluent une fatigue, une diminution de l'activité, une toux persistante, une respiration difficile, une douleur thoracique, une diminution de l'appétit et une perte de poids.<sup>19</sup>

- Le symptôme le plus courant du cancer du sein est une grosseur non douloureuse ; la maladie peut aussi se manifester par un capiton cutané, une inversion du mamelon, un œdème ou un aspect peau d'orange et un écoulement mammaire coloré de sang.

- L'hémorragie est un symptôme courant de cancer avancé.

- La diarrhée signale une tumeur située à droite et la constipation ou l'occlusion une tumeur située à gauche.

- Les lésions précancéreuses (polypes adénomateux) et le cancer limité à la muqueuse et à la sous-muqueuse sont toujours asymptomatiques.

- Douleurs abdominales, une perte de poids, de la fatigue, un œdème de l'abdomen et une anorexie constituent les symptômes courants du carcinome hépatocellulaire.

●La présence de symptômes affectant l'appareil urinaire inférieur (par exemple difficultés à uriner, besoins fréquents) au-delà de l'âge de 50 ans est principalement due à une hypertrophie prostatique bénigne concomitante. Un cancer latent peut évoluer vers un adénocarcinome, qui peut infiltrer les organes génito-urinaires locaux et donner lieu à des métastases à distance, en particulier osseuses indique un cancer de la prostate.

●Pour le cancer de l'utérus, le signe le plus courant est la métrorragie (hémorragie utérine), particulièrement après la ménopause. Des hémorragies irrégulières ou post-ménopausiques constituent le signe d'appel chez 75 % des patientes au moins. D'autres signes sont liés à la présence d'une masse dans la partie inférieure de l'abdomen, comme une dysurie (mictions difficiles), une constipation ou des ballonnements.

●La grande majorité des patientes ayant un cancer ovarien ont comme des symptômes : une gêne abdominale, des ballonnements, des saignements vaginaux anormaux et des problèmes digestifs ou urinaires.

●La grande majorité des patients se plaignent initialement d'une dysphagie progressive, des régurgitations et des douleurs à la déglutition sont fréquentes, de même qu'une perte de poids. Une atteinte du nerf laryngé peut être signalée par une voix rauque.<sup>19</sup>

### **I.10 Réponse de l'hôte contre les tumeurs :**

La réponse immunitaire aux agents étrangers est constituée de :

- Mécanismes humoraux (ex : anticorps).
- Mécanismes cellulaires.

La plupart des réactions humorales ne peuvent empêcher la croissance tumorale. Cependant, les cellules effectrices, telles que les lymphocytes T, les macrophages et les cellules tueuses naturelles (NK) ont une capacité de destruction des tumeurs relativement efficace. L'activité des cellules effectrices est induite par des cellules qui présentent à leur surface des antigènes tumoraux spécifiques ou des antigènes associés à la tumeur (ces cellules sont appelées cellules présentatrices) et sont stimulées par des cytokines.

Bien que les cellules effectrices soient actives, la réponse immunitaire de l'hôte peut ne pas être en mesure de contrôler l'apparition et la croissance des tumeurs.<sup>20</sup>

## I.11 Diagnostic :

Le but du test de diagnostic du cancer est de confirmer la présence de la maladie. Différents types d'examens peuvent être réalisés : examens cliniques, biologiques ou radiologiques.

Si le cancer est confirmé, le diagnostic permet également de caractériser l'étendue du cancer, l'évolution et la gravité de la maladie.

Toutes ces données sont nécessaires pour déterminer le meilleur traitement pour le patient. La consultation commence toujours par une série de questions liées aux antécédents médicaux personnels et familiaux du patient, style de vie, profession, passe-temps. Ces questions aident à comprendre les facteurs de risque auxquels le patient a pu être exposé.

Le diagnostic est réalisé par le biais des :

- Examens cliniques et biologiques.
- Examens radiologiques : comme la radiographie, l'échographie, le scanner, la scintigraphie, l'IRM (imagerie par résonance magnétique).
- La biopsie : est un examen incontournable lors d'un diagnostic de cancer.<sup>21</sup>

### I.12 Prévention du cancer :

Même si le cancer est une maladie encore mystérieuse à bien des égards, il peut être prévenu en adoptant des habitudes saines.

- Arrêter de fumer.
- Limiter la consommation quotidienne d'alcool à 2 tasses pour les hommes et 1 tasse pour les femmes.
- Plusieurs études ont sans aucun doute montré qu'une exposition excessive au soleil augmente le risque de cancer de la peau (y compris le mélanome).
- Éviter le surpoids.
- Les personnes engagées dans des activités sportives courent un risque considérablement réduit d'être touchées par de nombreux types de cancer.
- Une alimentation riche en viande rouge, pauvre en plantes, un corps en surpoids et un mode de vie sédentaire sont associés à une incidence élevée de cancer colorectal. Les plantes sont le seul aliment qui peut ralentir la progression des tumeurs microscopiques.

Autres mesures pour prévenir le cancer :

Les recherches menées ces dernières années ont également identifié plusieurs mesures quotidiennes qui peuvent maximiser les avantages de la prévention des maladies :

- Les jeunes femmes doivent être vaccinées contre le VPH.
- Les mères devraient allaiter leur bébé pendant six mois.
- Il est nécessaire de limiter l'exposition aux produits chimiques cancérigènes qui causent la pollution de l'air ambiant ou de l'air intérieur.
- Dormir plus de 6 heures par nuit.
- Développer des techniques de gestion du stress.<sup>22</sup>

## II. Epidémiologie :

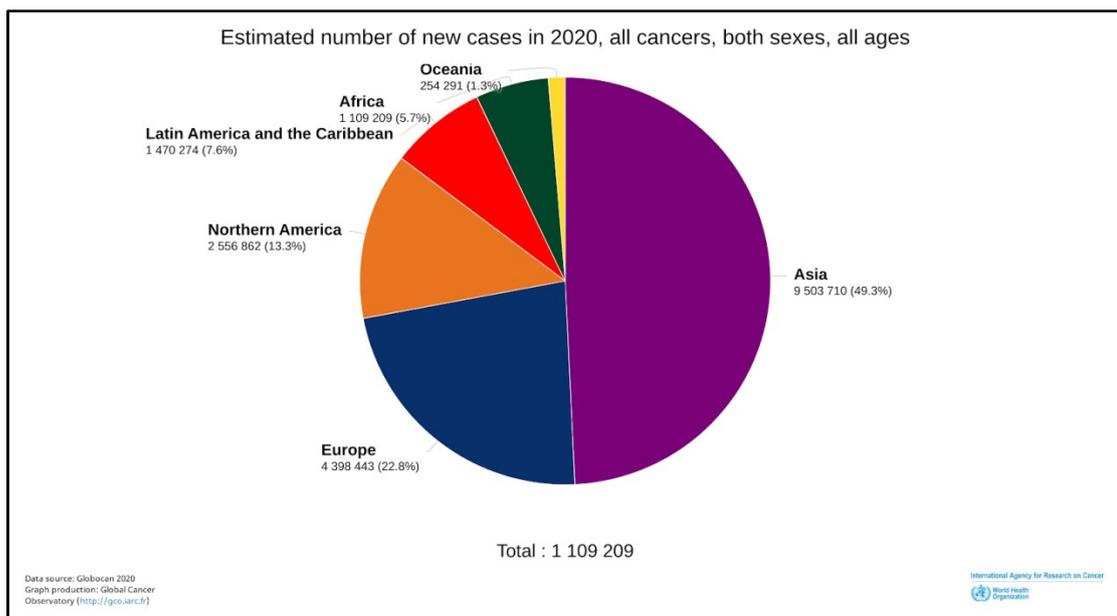
Le cancer est devenu un problème majeur de santé publique dans les pays en développement, avec des effets comparables à ceux dans les pays industrialisés.

### II.1 Incidence et mortalité :

En 2020, à l'échelle planétaire le nombre de cas incidents est 19.3 millions ; avec plus de 9 millions de décès .ce nombre important de cas déclaré est liée à la croissance démographique et au développement du dépistage.

L'Asie est la région la plus touchée au monde avec plus de 9 millions cas par an, qui représente 49.3% ; cela s'explique par sa population importante.<sup>23</sup>

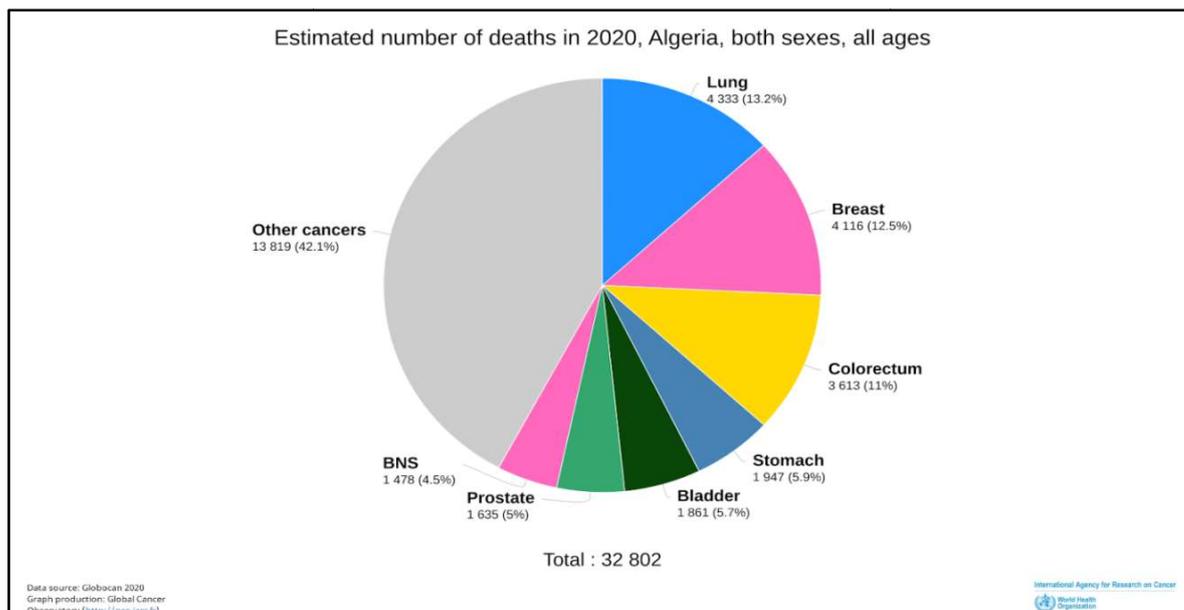
Le manque des registres d'enregistrement classe l'Afrique parmi les continents qui déclarent un nombre très faible des nouveaux cas chaque année.<sup>24</sup> Voir figure 2.



**Figure 2 : Estimation du nombre des nouveaux cas en 2020 dans chaque continent.<sup>19</sup>**

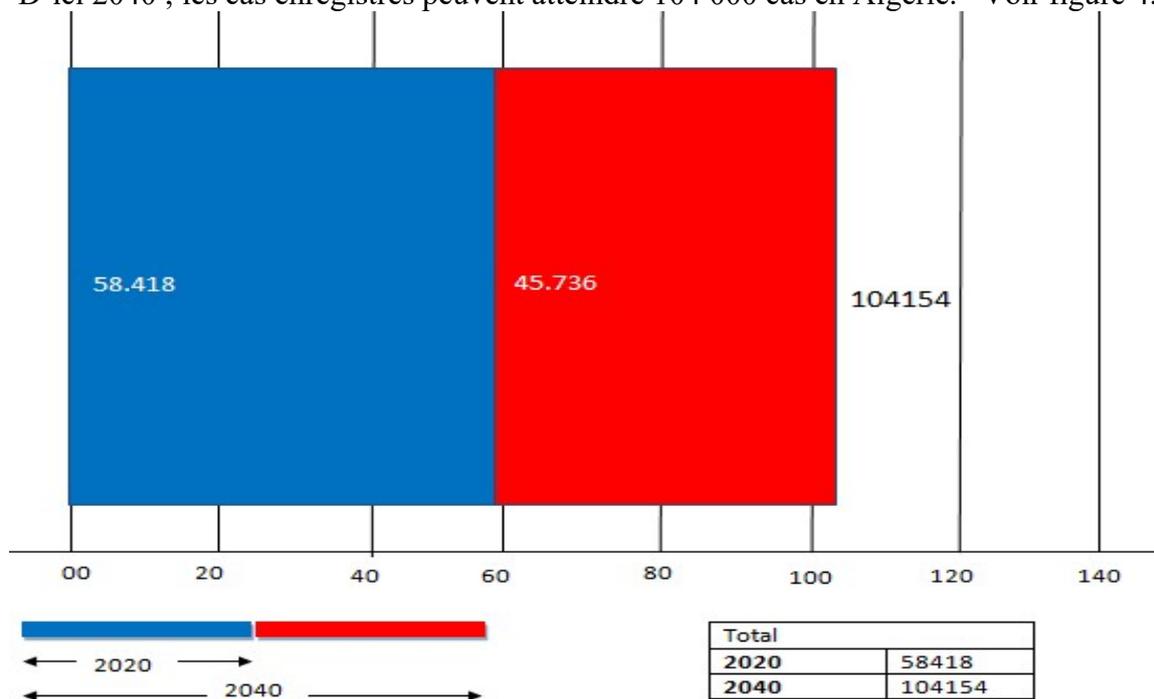
En Algérie, 58 418 est le nombre enregistré en cette dernière année. On estime également 32 804 le nombre de décès dus à un cancer : cancer du sein chez les femmes et le broncho pulmonaire chez les hommes comme le démontre la figure 3.<sup>16</sup>

## Chapitre I : Généralités sur le cancer



**Figure 3 : Estimation du nombre de décès en 2020, en Algérie, les deux sexes, tous âges.<sup>19</sup>**

D'ici 2040 ; les cas enregistrés peuvent atteindre 104 000 cas en Algérie. Voir figure 4.



**Figure 4 : Estimation du nombre de nouveaux cas de 2020 à 2040.<sup>19</sup>**

## II.2 Facteurs de risques :

L'étiologie est multifactorielle et très complexe, il existe deux types de facteur : interne non modifiable : l'âge et les facteurs génétiques liés au fait de porter une mutation sur un ou plusieurs gènes peuvent également jouer un rôle dans le risque de développer un cancer et des facteurs modifiables dits externes qui sont liés au mode de vie et à l'environnement :

### II.2.1 Tabac :

Le cancer du poumon est une pathologie que l'on peut relier le plus directement à la consommation de tabac puisque plus de quatre cancers du poumon sur cinq lui sont liés.<sup>25</sup>

### II.2.2 Alcool :

L'association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer a été évoquée pour la première fois en 1910, environ 80% des sujets atteints d'un cancer de l'œsophage ou du cardia étaient des alcooliques qui buvaient surtout de l'absinthe

L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like-growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein.<sup>26</sup>

### II.2.3 L'obésité et le surpoids :

L'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque indépendants.

Le surpoids et l'obésité majorent non seulement le risque de certains cancers mais aussi les risques de récurrence et de mortalité en cas de traitement chirurgical en raison de complications pré- et postopératoires et de comorbidités plus fréquentes.<sup>27</sup>

### II.2.4 Alimentation :

Les rapports entre alimentation et cancer sont de deux types : l'existence éventuelle de substances cancérigènes dans les denrées alimentaires et le rôle de l'alimentation dans la prévention de la survenue de cancers.<sup>1</sup>

## II.2.5 Facteurs environnementaux :

Si l'amélioration de l'environnement et des conditions de vie ont contribué depuis plus d'un siècle à une augmentation importante de la longévité humaine, le rôle des facteurs environnementaux dans l'apparition des cancers est devenu une préoccupation de santé publique. Il n'est admis que certain nombre de facteurs environnementaux tels que la qualité des milieux (air, eau, sols) et les changements environnementaux sont autant d'éléments qui contribuent à la survenue de certains cancers.<sup>28</sup> Voir figure 5.

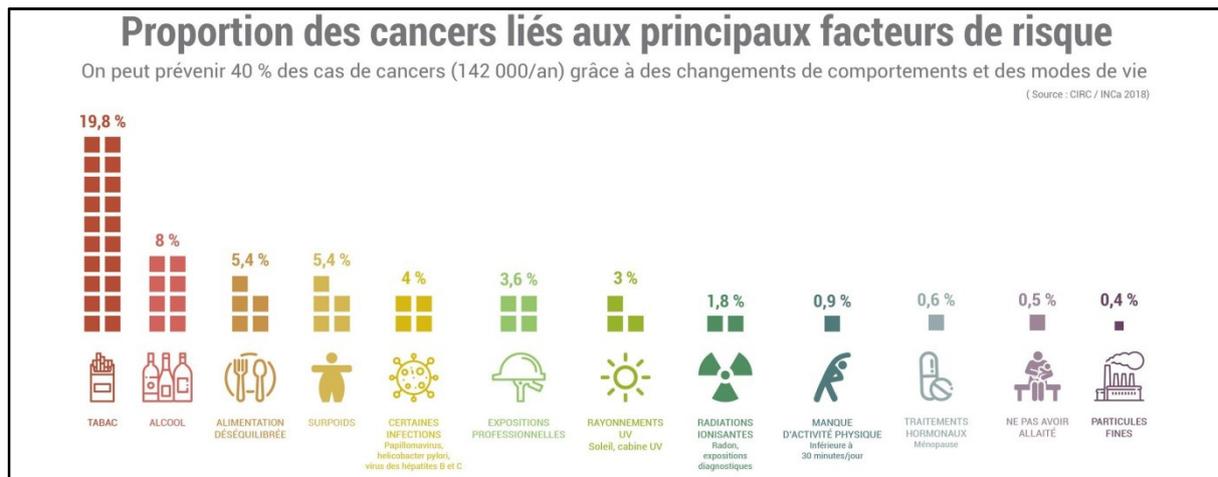


Figure 5 : les principaux facteurs de risques.<sup>2</sup>

## III. Traitement du cancer

### III.1 Chimiothérapie :

Traitement qui utilise des médicaments pour arrêter la croissance des cellules cancéreuses, soit en tuant les cellules ou en les empêchant de se diviser. La chimiothérapie peut être administrée par voie orale, par injection ou par perfusion, ou sur la peau, selon le type et le stade du cancer traité. Il peut être administré seul ou avec d'autres traitements, comme la chirurgie, la radiothérapie ou la thérapie biologique.<sup>29</sup>

La chimiothérapie est indiquée dans les cas suivants :

- **chimiothérapie néo-adjuvante** : Avant une chirurgie pour diminuer la taille de la tumeur et de faciliter l'opération et diminuer le risque de récurrence et de métastase.

- **chimiothérapie adjuvante** : Après une chirurgie complète de la tumeur, pour diminuer le risque que le cancer revienne localement ou à distance.

- **chimiothérapie métastatique** : Pour traiter des métastases (cellules cancéreuses qui se sont propagées dans d'autres parties du corps).

- **chimiothérapie exclusive** : chimiothérapie utilisée comme unique traitement.

On peut également l'associer à la radiothérapie c'est la **radio-chimiothérapie**.<sup>30</sup>

#### III.1.1 Anti métabolites :

##### III.1.1.1 Antifoliques :

Les antifolates sont utilisés en chimiothérapie contre le cancer depuis six décennies. En raison de leur similitude structurale avec l'acide folique, ils grippent et inhibent l'enzyme dihydrofolate réductase, empêchant ainsi la formation de tétrahydrofolate. Ce dernier est nécessaire à la synthèse de la purine et de la pyrimidine, sa carence peut entraîner l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse des protéines, qui sont essentiels à la croissance de tout type cellules normales et cancéreuses.

Les premiers antifolates comprennent l'**Aminoptérine** (qui est entrée en usage clinique à la fin des années 1940) et son dérivé **MÉTHOTREXATE** moins toxique (qui a été

introduit peu après). Le méthotrexate n'étant efficace que dans des formes limitées de leucémie et de lymphome

Les autres analogues des folates : **LE RALTITREXED; LE TRIMETREXATE (NEUTREXIN™) et LE PRALATREXATE (FOTOLYN™).** <sup>31</sup>

- **Indications** : cancers de la femme, le cancer des intestins, le cancer des bronches, de la vessie, les cancers de la tête et du cou, les ostéosarcomes (cancers de l'os), les lymphomes et en traitement de consolidation pour les leucémies aiguës.
- **Effets indésirables** : Il peut provoquer des hépatites, une insuffisance rénale, des stomatites, des pneumopathies allergiques. <sup>32+7</sup>

### III.1.1.2 Les Anti pyrimidiques :

Les analogues de la pyrimidine sont des antimétabolites qui interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques. En général, ce sont des molécules hydrophiles qui nécessitent des transporteurs membranaires spécialisés pour entrer dans les cellules. Les enzymes intracellulaires, comme la désoxycytidine kinase, convertissent ces médicaments en métabolites actifs par phosphorylation. Leur effet antiprolifératif est obtenu par incorporation dans l'ADN, provoquant la terminaison de la chaîne et l'inhibition de la synthèse de l'ADN. Ils peuvent également interférer avec les enzymes impliquées dans la synthèse des acides nucléiques, telles que les polymérase d'ADN et la ribonucléotide réductase. Les analogues de la pyrimidine ont de vastes applications dans la gestion des cancers hématologiques et solides.

Analogues de la Pyrimidine : **LE 5-FLUOROURACIL ; AZACITIDINE, CAPECITABINE, CYTARABINE, DECITABINE, FLOXURIDINE, GEMCITABINE, TRIFLURIDINE.** <sup>33+8</sup>

➤ **Indications :**

• **5-FLUOROURACIL** : le cancer de l'estomac, cancer du côlon, cancer du rein, cancer du sein, le cancer ovarien, cancer du pharynx, cancer de l'œsophage.

• **CYTARABINE** : leucémies aiguës

• **GEMCITABINE** : cancer bronchique ; cancer du pancréas

➤ **Effets secondaires** : grosse toxicité pour les muqueuses (stomatite /diarrhée). Toxicité cardiaque chez les personnes fragilisées, atteintes dermatologiques et alopecies, atteintes du cervelet, Œdème pulmonaire. <sup>32</sup>

### III.1.1.3 Les Antipuriques :

Les analogues de purines utilisés comme agents antinéoplasiques sont un groupe d'agents analogues nucléotidiques et sont considérés comme des anti-métabolites, interférant ou concurrençant les triphosphates nucléotidiques dans la synthèse de l'ADN ou de l'ARN ou les deux. Les agents sont des analogues de l'adénine ou de la guanine et ont généralement une excellente activité contre les leucémies et les lymphomes, peut-être en raison de leur absorption préférentielle, l'activation et les effets dans le tissu lymphoïde.

On trouve dans ce groupe de médicaments les molécules suivantes :  
**AZATHIOPRINE ;CLADRIBINE ;CLOFARABINE ;**  
**MERCAPTOPYRINE ;NELARABINE ;PENTOSTATIN ;THIOGUANINE.** <sup>34+19</sup>

➤ **Indications** : Les leucémies aiguës ; Les leucémies myéloïdes chroniques.

➤ **Effets secondaires** : toxicité neurologique modérée ; lésions cutanées cancéreuses peuvent s'aggraver. <sup>32</sup>

### III.1.1.4 Les Agents alkylants :

Les agents alkylants fonctionnent en formant des liaisons covalentes avec l'ADN. La molécule nucléophile va lier des nucléotides porteurs d'un groupement donneur d'électrons (groupement hydroxyle OH ou thiol SH).

Certaines molécules peuvent lier 2 nucléotides (bi fonctionnelles) ; et donc bloquer la transcription et la réplication de l'ADN et par la suite la mort cellulaire.

Plusieurs familles sont engendrées dans cette classe :

## Chapitre I : Généralités sur le cancer

---

- **Les sels de platine :** (CISPLATINE ; CARBOPLATINE ; OXALIPLATINE) : forment des ponts intra ou inter brins entre les deux chaînes d'ADN et ils peuvent aussi se lier au ARN et aux protéines (agent bi fonctionnelle)

- **Les moutards azotés :** (CHLORMETHINE ; CHLORAMBUCIL ; MELPHALAN.)

- **Les Nitrosurées :** (CARMUSTINE ; LOMUSTINE ; FOTÉMUSTINE

- **Autres :** MITOMYCIN C ; CYCLOPHOSPHAMIDE ; DACARBAZINE ; BUSULFAN ; PROCARBAZINE ; THIOTEPA ; TEMOZOLOMIDE.<sup>36+14</sup>

- **Indications :** Lymphomes ; leucémies ; myélome, les cancers du sein et les cancers des ovaires.
- **Effets secondaires :** Troubles cutanés et intestinaux, des fibroses pulmonaires ; Stérilité ; stomatites ; une alopecie.<sup>32</sup>

### III.1.2 Inhibiteurs des topo-isomérases :

Il existe deux types de topo-isomérase : la topo-isomérase I qui coupe et ressoude un seul brin d'ADN, et la topo-isomérase II qui coupe et ressoude les deux brins d'ADN dans une conformation différente après modification de sa torsion. Son taux est beaucoup plus important dans les cellules tumorales que dans les cellules normales.

#### III.1.2.1 Inhibiteurs de topo-isomérase I :

(IRINOTÉCAN. TOPOTÉCAN) dérivés de la **camptothécines** qui est un alcaloïde (extrait de plante ornementale) qui ont des effets antinéoplasiques certains, mais avec des effets indésirables importants. Il forme un complexe au niveau de la fourche de réplication de l'ADN et donc bloque la division cellulaire en G2.

- **Indications :** Ils sont indiqués dans les cancers avancés ou résistants du côlon et du rectum.
- **Effets secondaires :** Diarrhée tardive ; syndrome cholinergique aigu ; vomissements ; vertiges et troubles visuels précoces.<sup>32</sup>

#### III.1.2.2 Inhibiteurs de topo-isomérase II :

Ils bloquent l'action de topo isomérase II, en intercalant entre les deux brins d'ADN et cela empêche la transcription ; On trouve :

- Anthracyclines de 1<sup>ere</sup> génération : classe d'antibiotiques isolés d'une bactérie.

- Actinomycétale (**DAUNORUBICINE, DOXORUBICINE**).
  - Anthracyclines de 2eme génération : moins de chimiorésistance et moins de toxicité cardiaque (**ÉPIRUBICINE ; IDARUBICINE**).
  - Les Epipodophyllotoxines (Etoposide) : bloque le topo-isomérase II et empêche l'entrée en mitose des cellules tumorales.
  - **Autres : ACTINOMYCINE-D ; BLÉOMYCINE.**<sup>35+36</sup>
- **Indications** : les cancers du sein, de la vessie, de l'ovaire, du poumon, les sarcomes, les cancers de l'enfant et en hématologie.
- **Effets secondaires** : stomatites et l'alopécie ; Insuffisance cardiaque et troubles de l'électrocardiogramme.<sup>32</sup>

### III.1.3 Les poisons du fuseau :

#### III.1.3.1 Les alcaloïdes de la vinca :(VINCRISTINE ; VINBLASTINE) :

Sont dérivés de la pervenche (herbacée tropicale poussant en abondance à Madagascar) et agissent comme des poisons du fuseau spécifique au cycle cellulaire. Ils pénètrent dans les cellules via un système de transport à médiation porteuse dépendant de l'énergie et se fixent à la tubuline pendant la phase S, empêchant la polymérisation et induisant l'arrêt de la métaphase. Les deux agents sont solubles dans l'eau, pénètrent mal le BHE, subissent un métabolisme important dans le foie et sont excrétés principalement dans la bile.<sup>37+15</sup>

- **Indications** : hémopathies malignes, leucémie lymphoblastique aiguë, maladie de Hodgkin, lymphomes non-hodgkiniens et dans les tumeurs de l'enfant, neuroblastome et tumeur de il est utilisé aussi dans le cancer du poumon ; du sein et du testicule.
- **Effets secondaires** : diminution fréquente mais transitoire des globules blancs ; une intolérance nerveuse (troubles des sensibilités des extrémités des membres) ; constipation d'intensité variable.<sup>36</sup>

#### III.1.3.2 Les Taxanes :

Utilisés en clinique comprennent le **PACLITAXEL** un produit naturel isolé de l'écorce de l'if de l'Ouest (Taxus Brevifolia) et le **DOCETAXEL** un analogue semi-synthétique (Waniet al. 1971). Les taxanes exercent un effet anticancéreux en stabilisant les microtubules, ce qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire et une mitose aberrante. Les taxanes ont une faible

pénétration dans le SNC en raison d'un reflux actif dans la circulation par expression du produit génique multi résistant aux médicaments (MDR1) dans l'endothélium du BHE. <sup>38</sup>

- **Indications** : cancer d'ovaire cancer de sein ; sarcome de kaposi ; Cancer du poumon non à petites cellules. <sup>39</sup>
- **Effets secondaires** : les entérocolites notamment associées à une neutropénie fébrile ; les neuropathies ; les atteintes hépatiques ; les réactions d'hypersensibilité. <sup>40+18</sup>

### III.2 Hormonothérapie :

#### III.2.1 Définition :

L'hormonothérapie est un traitement du cancer qui ralentit ou arrête la croissance du cancer qui utilise des hormones pour se développer. L'hormonothérapie est aussi appelée endocrinothérapie. L'hormonothérapie est utilisée pour :

- Traiter le cancer : L'hormonothérapie peut réduire le risque que le cancer revienne, s'arrête ou ralentisse sa croissance.
- Atténuer les symptômes du cancer : L'hormonothérapie peut être utilisée pour réduire ou prévenir les symptômes chez les hommes atteints de cancer de la prostate qui ne peuvent pas subir de chirurgie ou de radiothérapie. <sup>41</sup>

#### III.2.2 Médicaments hormonaux :

Les médicaments hormonaux agissent soit en limitant la sécrétion d'hormones (blocage de cellules sécrétrices) soit contre une hormone ou les effets d'une hormone dans le corps. Les cellules cancéreuses hormono-dépendantes ont des récepteurs à la surface.

Parfois, un prélèvement de tumeur est examiné pour trouver le type et le nombre de récepteurs hormonaux (niveaux de récepteurs hormonaux) à la surface des cellules cancéreuses= Plus le niveau de récepteur est élevé, plus la réponse de la tumeur au traitement hormonal est élevée.

Les médicaments hormonaux sont les suivants :

##### III.2.2.1 Corticostéroïdes (stéroïdes) :

Pour traiter des cancers comme le lymphome, la leucémie et le myélome multiple. On les associe souvent à d'autres agents chimio thérapeutiques pour accroître leur efficacité.

Ex : **La PREDNISONNE, DEXAMETHASONE, l'HYDROCORTISONE et la METHYLPREDNISONNE.**

### III.2.2.2 L'hormone thyroïdienne :

Bloque la croissance des tumeurs thyroïdiennes après la chirurgie ou la radiothérapie visant à traiter un cancer de la glande thyroïde. On l'emploie aussi pour remplacer les hormones thyroïdiennes dans le corps lorsqu'on a enlevé la glande thyroïde. **La LÉVOTHYROXINE** (Synthroid, Eltroxin) est une hormone thyroïdienne.

### III.2.2.3 Les analogues de la somatostatine :

Utilisés pour diminuer la quantité d'hormones libérées par les tumeurs neuroendocrines (TNE) et maîtriser les symptômes du syndrome carcinoïde. Ex : **L'OCTRÉOTIDE** (Sandostatin, Sandostatin LAR) est un analogue de la somatostatine.

### III.2.2.4 Hormones sexuelles :

- L'androgène est une hormone mâle pour traiter un cancer du sein. Ex : **FLUOXYMESTERONE** (Halotestin).

- L'œstrogène est une hormone femelle pour traiter le cancer de la prostate métastatique et le cancer du sein métastatique. Ex : **Le DIETHYSTILBESTROL** (DES).

- Le progestatif est une hormone femelle pour traiter le cancer du sein et parfois le cancer de l'utérus (endomètre) et le cancer de la prostate. Ex : **La MEDROXYPROGESTERONE** et **la MEGESTROL**.

- Les anti-androgènes : pour traiter le cancer de la prostate. Ex : **Le BICALUTAMIDE ; FLUTAMIDE** et **le NILUTAMIDE**.

- Les anti-œstrogènes : comprennent les inhibiteurs œstrogéniques et les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (MSRE). On les emploie pour traiter le cancer du sein, le cancer de l'utérus et le cancer de l'ovaire. Ex : **Le FULVESTRANT** et **Le TAMOXIFENE** (Nolvadex).

- Les inhibiteurs de l'aromatase : indiqués dans le traitement de cancer du sein et le cancer de l'ovaire chez les femmes qui ont terminé la ménopause. Ex : **L'ANASTROZOL ; l'EXÉMESTANE** (Aromasin) et **le LÉTROZOLE** (Femara).

- Les analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) : sont aussi appelés analogues de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH). Traitement de

cancer de la prostate et cancer du sein. Ex : La **BUSÉRELINE** ; la **GOSÉRELINE** et le **LEUPROLIDE**.

- Les antagonistes de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) : traitement de cancer de la prostate. Le **DÉGARÉLIX**.<sup>42+23</sup>

### **III.3 Radiothérapie :**

#### **III.3.1 Définition :**

La radiothérapie est un traitement contre le cancer qui utilise des doses élevées de rayonnement pour tuer les cellules cancéreuses et rétrécir les tumeurs.

À fortes doses, la radiothérapie tue les cellules cancéreuses ou ralentit leur croissance en endommageant leur ADN. Les cellules cancéreuses dont l'ADN est endommagé au-delà de la réparation arrêtent de se diviser ou meurent. Suite à leur mort, elles sont décomposées et éliminées par le corps.

La radiothérapie ne tue pas immédiatement les cellules cancéreuses. Il faut des jours ou des semaines de traitement avant que l'ADN soit suffisamment endommagé, et les cellules cancéreuses meurent dans des semaines voire mois qui suivent la radiothérapie.

#### **III.3.2 Types de radiothérapie :**

Il existe deux principaux types de radiothérapie, le faisceau externe et le faisceau interne. Le type de radiothérapie choisit pour le traitement dépend de nombreux facteurs, y compris : le type de cancer ; la taille de la tumeur ; l'emplacement de la tumeur dans le corps ; proximité de la tumeur aux tissus normaux qui sont sensibles aux radiations ; la santé générale et les antécédents médicaux du patient ; traitement par d'autres types d'anticancéreux ; plus d'autres facteurs comme l'âge et d'autres conditions médicales.

##### **III.3.2.1 Radiothérapie externe :**

La radiothérapie externe provient d'une machine qui cible le rayonnement de cancer. La machine est grande et peut être bruyante. Elle ne touche pas le patient, mais peut se déplacer autour de lui, envoyant des radiations à une partie de son corps de nombreuses directions. La radiothérapie externe est un traitement local, ce qui signifie qu'elle traite une partie spécifique du corps. Par exemple, le cancer du poumon, on ne voit les radiations que sur la poitrine, pas sur tout le corps.

### III.3.2.2 Radiothérapie interne :

La source de rayonnement peut être solide ou liquide. La radiothérapie interne à source solide est appelée curiethérapie. Dans ce type de traitement, des graines, des rubans ou des capsules qui contiennent une source de rayonnement sont placés dans le corps, dans ou près de la tumeur. Tout comme la radiothérapie externe, la curiethérapie est un traitement local qui ne traite qu'une partie spécifique du corps. Avec la curiethérapie, la source de rayonnement va émettre des radiations pendant un certain temps.

La radiothérapie interne avec une source liquide est appelée thérapie systémique. Ce qui signifie que le traitement se déplace dans le sang vers les tissus à travers le corps, à la recherche et la mort des cellules cancéreuses. Cette radiothérapie systémique peut être administrée par voie orale ou parentérale. Avec le rayonnement systémique, les fluides corporels, tels que l'urine, la sueur et la salive, vont émettre des radiations pendant un certain temps.

#### ➤ **Indications :**

La radiothérapie externe est utilisée pour traiter de nombreux types de cancer. La curiethérapie est le plus souvent utilisée pour traiter les cancers de la tête et du cou, du sein, du col de l'utérus, de la prostate et des yeux. Une radiothérapie systémique appelée iode radioactif, ou I-131, est le plus souvent utilisée pour traiter certains types de cancer de la thyroïde. Un autre type de radiothérapie systémique, appelée radiothérapie ciblée par radionucléide, est utilisée pour traiter certains patients qui ont un cancer de la prostate avancé ou une tumeur neuroendocrine gastro-entérologène (GEP-NET). Ce type de traitement peut également être appelé radiothérapie moléculaire.

## ➤ Effets secondaires :

Selon la partie du corps traité :

- **Cerveau** : Fatigue ; Perte de cheveux ; Nausées et vomissements ; Changements de peau ; Maux de tête ; Vision floue.

- **Sein** : Fatigue ; Perte de cheveux ; Changements cutanés ; Enflure (œdème) ; Sensibilité.

- **Thorax** : Fatigue ; Perte de cheveux ; Changements de la peau ; difficulté à avaler ; Toux ; Essoufflement.

- **Tête et cou** : Fatigue ; Perte de cheveux ; Changements de la bouche ; Changements de la peau ; Changements du goût ; difficulté à avaler ; Thyroïde moins active.

- **Bassin ; abdomen et rectum** : Diarrhée ; Fatigue ; Perte de cheveux ; Nausées et vomissements ; Problèmes sexuels ; Problèmes de fertilité ; Changements cutanés ; Changements urinaires et vésicaux. <sup>41+22</sup>

## III.4 Chirurgie :

### III.4.1 Définition :

La chirurgie de cancer enlève la tumeur et le tissu voisin pendant une opération. Elle est le plus ancien type de traitement contre le cancer, et reste toujours efficace pour de nombreux types de cancer aujourd'hui.

Il existe de nombreuses raisons de subir une intervention chirurgicale :

- Diagnostiquer un cancer.
- Eliminer tout ou partie d'un cancer.
- Définir sa localisation exacte.
- Savoir si le cancer s'est propagé ou affecte les fonctions d'autres organes dans le corps.
- Restaurer l'apparence ou la fonction du corps.
- Soulager les effets secondaires.

### III.4.2 Types de chirurgies :

#### III.4.2.1 Diagnostic :

Pour la plupart des types de cancer, une biopsie est le principal moyen le plus fiable pour poser le diagnostic. Au cours d'une biopsie chirurgicale, le chirurgien fait une coupure, appelée incision, dans la peau. Ensuite, il enlève une partie ou la totalité des tissus suspects.

Il existe 2 principaux types de biopsies chirurgicales :

- Une biopsie incisive retire un morceau de la zone suspecte à étudier.
- Une biopsie d'excision enlève toute la zone suspecte, comme un grain de beauté ou une masse.

Après une biopsie, un pathologiste examine le tissu prélevé au microscope et donne un rapport de pathologie à l'oncologue. Ensuite, l'oncologue examine le rapport et diagnostique la tumeur.

#### III.4.2.2 Stadification :

La stadification est utilisée pour déterminer la taille de la tumeur et si le cancer s'est propagé. Le médecin enlève souvent aussi certains ganglions lymphatiques près du cancer pour savoir si elle s'est propagée. Les ganglions lymphatiques sont de minuscules organes en forme de haricots qui aident à combattre l'infection.

Les résultats de cette intervention chirurgicale et d'autres tests sont utilisés pour orienter les options de traitement. Ces tests peuvent également aider à prédire le pronostic d'une personne, qui est le risque de rétablissement. Le stade du cancer peut également être inclus dans le rapport de pathologie.

#### III.4.2.3 Ablation de la tumeur :

Egalement appelée chirurgie curative ou primaire. La chirurgie est le plus couramment utilisée pour enlever la tumeur et certains des tissus sains à proximité. Le tissu autour de la tumeur est appelé la marge.

L'ablation de la tumeur peut être le seul traitement ou il peut être utilisé avec d'autres traitements, tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie. Pour ce type de chirurgie, le chirurgien fait de grandes incisions à travers la peau, les muscles et parfois les os. Parfois, il

peut utiliser des techniques chirurgicales qui sont moins invasives. Ces techniques peuvent accélérer la récupération et réduire la douleur après la chirurgie.

### III.4.2.4 Débogage :

Parfois, dans certains cas, la tumeur ne peut pas être enlevée entièrement en raison des risques de dommages. Elle est utilisée pour enlever autant de tumeur que possible.

D'autres traitements, comme la radiothérapie ou la chimiothérapie, peuvent être utilisés après la chirurgie pour continuer à traiter le cancer. Ils peuvent également être donnés avant la chirurgie pour aider à réduire la tumeur afin qu'elle puisse être enlevée par la chirurgie.

### III.4.2.5 Palliation :

La chirurgie palliative soulage les effets secondaires causés par une tumeur. Il améliore grandement la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer avancé.

Elle peut être utilisée pour :

- Soulager la douleur ou restaurer la fonction physique (Pression sur un nerf ou la moelle épinière)
- Arrêtez le saignement.
- Insérez un tube d'alimentation qui fournit des médicaments.
- Prévenir les fractures.

### III.4.2.6 Reconstruction :

Après la chirurgie, une autre chirurgie peut avoir lieu pour restaurer l'apparence ou la fonction du corps. (Ex : reconstruction mammaire après une mastectomie).

### III.4.2.7 Prévention :

La chirurgie est également effectuée pour réduire le risque de cancer. Par exemple : l'élimination des polypes précancéreux dans le côlon pour prévenir le cancer du côlon.<sup>43+24</sup>

## III.5 Immunothérapie :

Le but de l'immunothérapie est d'aider le système immunitaire à reconnaître et à éliminer les cellules cancéreuses.<sup>44</sup>

## Chapitre I : Généralités sur le cancer

---

Plusieurs classes d'anticancéreux avec mécanismes d'action différents peuvent être considérées comme des médicaments d'immunothérapie :

- **Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires :**

Anticorps monoclonaux dirigés contre des protéines membranaires (CTLA-4 et PD-1) impliqués dans la réponse immunitaire, exprimés à la surface des lymphocytes T, les cellules dendritiques et certaines cellules tumorales.

Ces anticorps monoclonaux vont lever l'inhibition sur les lymphocytes T qui attaquent les cellules tumorales.

- **IMiD ( immunomodulatory imide drugs) :**

Une classe des immunomodulateurs qui contiennent le Thaladomide et ses analogues le Nalidomide et le Pomalidomide.

Possèdent des effets antiangiogéniques, effet anti tumoral direct et une action immunomodulatrice.

- **Interferon alpha 2 et interleukine 2 :**

Ces protéines recombinantes ont les mêmes mécanismes d'action et propriétés que leurs homologues naturelles, elles jouent un rôle importants d'immunostimulations pour l'expansion et l'activation des lymphocytes T.

### IV. Cancer du côlon :

Il s'agit d'une tumeur maligne qui affecte le côlon dans 60% des cas, ou le rectum dans 40 % des cas.

Les cancers du côlon se développent le plus souvent à partir de cellules de la muqueuse du gros intestin (adénocarcinomes) ; comme il peut se développer à partir de cellules des muscles ou de la paroi du côlon (sarcomes) ou Il peut s'agir de lymphomes affectant des cellules du système immunitaire associées à l'intestin.

Il touche essentiellement les personnes de plus de 50 ans, l'âge moyen au diagnostic est de 60 à 65 ans.

Des facteurs alimentaires sont en cause, l'alcool, les graisses animales augmentant le risque, de même que le tabac alors que les fibres alimentaires (fruits et légumes) ont un rôle protecteur.

Dans sa localisation colique, il touche autant l'homme que la femme, mais il est deux fois plus fréquent chez l'homme lorsqu'il atteint le rectum.

Le cancer colorectal est une maladie fréquente avec 1 400 000 nouveaux cas par an dans le monde ce qui représente environ 15 % de l'ensemble des cancers.

En Algérie, près de 6500 nouveaux cas du cancer colorectal sont enregistrés annuellement, dont 3500 cas chez les hommes, et 3000 cas chez les femmes.

Détectée suffisamment tôt, les cancers du côlon peuvent être pris en charge de manière efficace et guérir dans neuf cas sur dix.<sup>45+46</sup>

# **Chapitre II :**

## **La thérapie ciblée**

### **I. Définitions :**

#### **I.1 Médecine de précision :**

La médecine de précision également appelée médecine personnalisée, vise à fournir aux patients des traitements adaptés à leurs caractéristiques tumorales.

La médecine de précision fait partie du traitement anticancéreux d'aujourd'hui. Il ne peut pas remplacer les traitements existants, qui peuvent actuellement guérir un cancer sur deux, mais il peut compléter l'arsenal thérapeutique existant. Par conséquent, la médecine de précision offre de nouvelles possibilités aux patients atteints de cancer et pour ces patients, le traitement «traditionnel» ne suffit pas.

Jusqu'à présent, la médecine de précision n'implique pas tous les cancers ni tous les patients, mais elle a permis de développer de nouvelles thérapies qui ciblent précisément les mécanismes biologiques qui jouent un rôle majeur dans le développement des tumeurs et d'identifier des groupes de patients dont les tumeurs présentent des anomalies moléculaires communes et peuvent être ciblées par des traitements spécifiques.

La médecine de précision repose actuellement sur deux types de traitements, les thérapies ciblées et l'immunothérapie spécifique.<sup>47</sup>

#### **I.2 Immunothérapie :**

L'immunothérapie est un traitement qui utilise certaines parties du système immunitaire d'une personne pour combattre des maladies comme le cancer. Cela peut être fait de deux façons :

- En stimulant les défenses naturelles de système immunitaire afin qu'il devienne plus puissants ou plus intelligents pour trouver et attaquer les cellules cancéreuses.
- En fabricant des substances dans un laboratoire identiques aux composants du système immunitaire afin de les utiliser pour aider à restaurer ou améliorer l'attaque des cellules cancéreuses par le système immunitaire

Au cours des dernières décennies, l'immunothérapie est devenue un élément important du traitement de certains types de cancer. D'ailleurs de nouveaux traitements d'immunothérapie sont testés et approuvés, et les découvertes se font à un rythme très rapide.

L'immunothérapie fonctionne mieux pour certains types de cancer que pour d'autres. Elle est utilisée seule pour certains de ces cancers, mais pour d'autres, elle semble fonctionner mieux lorsqu'elle est utilisée en association avec d'autres types de traitement. <sup>48</sup>

### **I.3 Thérapie ciblée :**

La thérapie ciblée est un traitement du cancer qui utilise des médicaments pour cibler des gènes et des protéines spécifiques qui participent à la croissance et à la survie des cellules cancéreuses. Ce type de traitement cherche à détruire les cellules cancéreuses ou à ralentir leur croissance ou leur dissémination, tout en limitant les dommages causés aux cellules normales.

La thérapie ciblée peut affecter l'environnement tissulaire qui aide un cancer à croître et à survivre, elle peut également cibler les cellules liées à la croissance du cancer, comme les cellules des vaisseaux sanguins.

Actuellement, les thérapies ciblées sont de plus en plus utilisées en complément des traitements classiques (chimio/radio/hormonothérapie, chirurgie). On obtient ainsi des traitements beaucoup plus personnalisés. <sup>49+50</sup>.

## **II. Historique :**

### **II.1 Evolution des traitements anticancéreux :**

Au fil des siècles, d'importantes découvertes ont permis d'identifier les caractéristiques biologiques et pathologiques des tumeurs, sans toutefois contribuer au développement d'approches thérapeutiques efficaces jusqu'à la fin des années 1800, lorsque la découverte de X-les rayons et leur utilisation pour le traitement des tumeurs a fourni la première approche thérapeutique moderne en oncologie médicale.

Cependant, une véritable percée a eu lieu après la Seconde Guerre mondiale, avec la découverte de médicaments anti tumoraux cytotoxiques et la naissance d'une chimiothérapie pour le traitement de diverses tumeurs hématologiques et solides. À partir de ce tournant historique, les études sur l'utilisation de nouveaux médicaments pour le traitement du cancer ont connu une croissance exponentielle.

La deuxième percée fondamentale dans le domaine de l'oncologie et de la pharmacologie a eu lieu au début des années 80 ; grâce aux études de biologie moléculaire et cellulaire qui ont permis le développement de médicaments spécifiques pour certaines cibles moléculaires impliquées dans les processus néoplasiques, donnant lieu à une thérapie ciblée.

Aujourd'hui, la recherche sur le cancer vise toujours l'étude et le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement du cancer. Ainsi, plusieurs chercheurs se concentrent sur le développement de thérapies cellulaires, de vaccins anti-tumoraux et de nouveaux médicaments biotechnologiques qui ont déjà montré des résultats prometteurs dans des études précliniques, donc, dans un avenir proche, le domaine de l'oncologie médicale va certainement connaître une nouvelle révolution.

### **II.2 Historique de la thérapie ciblée dans le traitement de cancer :**

La première approche ciblée pour le traitement du cancer remonte au début des années 80, avec le développement d'un anticorps monoclonal testé sur des modèles murins ; d'autres tentatives visant à développer des anticorps monoclonaux efficaces contre les maladies et les lymphomes myéloprolifératifs ont eu lieu au cours des années 80, mais sans que les résultats soient suffisamment convaincants pour justifier leur utilisation dans la pratique clinique.

Ce n'est que dans les années 90 que les premiers médicaments thérapeutiques ciblés réellement efficaces sont devenus disponibles. La percée a été rendue possible grâce aux études sur le génome humain et à l'avancement des technologies pour le séquençage de l'ADN, la génomique, la transcriptomique et la protéomique, qui ont permis la reconnaissance de nouvelles cibles moléculaires.

Le Trastuzumab a été le premier anticorps monoclonal testé dans le cadre d'un essai clinique (1992) dirigé vers le récepteur HER2/neu muté du cancer du sein. Cependant, l'approbation de ce médicament par les organismes de réglementation n'a eu lieu qu'en 1998. En raison de ce retard, le premier anticorps monoclonal approuvé était le Rituximab, approuvé en 1997, un an plus tôt que le Trastuzumab.

Depuis la découverte du Trastuzumab et les premiers essais cliniques réalisés en 1992, plusieurs anticorps monoclonaux ont été découverts et introduits dans la pratique clinique du cancer.

L'événement marquant de la révolution de la thérapie ciblée a été représenté par le développement au début des années 90 du premier inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase, **Imatinib mesylate**.

Par la suite, au tournant du troisième millénaire, grâce à des études de génie génétique, l'oncologie clinique et la pharmacologie ont encore progressé avec l'introduction d'anticorps monoclonaux et d'inhibiteurs du point de contrôle immunitaire pour le traitement des tumeurs avancées ou métastatiques, pour lesquelles aucun traitement efficace n'était disponible avant.<sup>51</sup>

### **III. Modes d'action :**

La plupart des types de thérapie ciblée aident à traiter le cancer en interférant avec des protéines spécifiques qui aident les tumeurs à croître et à se propager dans tout le corps. Ils traitent le cancer de nombreuses façons :

- **En détruisant des cellules cancéreuses grâce à l'aide du système immunitaire :**  
L'une des raisons pour lesquelles les cellules cancéreuses prospèrent est qu'elles peuvent se cacher de système immunitaire. Certaines thérapies ciblées peuvent marquer les cellules cancéreuses de sorte que le système immunitaire les trouve et de les détruit facilement.

- **En bloquant la croissance des cellules cancéreuses :**

Certaines thérapies ciblées interfèrent avec les protéines sur la surface des cellules cancéreuses en bloquant la liaison des signaux qui provoque la division cellulaire, ainsi empêcher les cellules de se diviser. Ce processus aide à ralentir la croissance incontrôlée du cancer.

- **Par l'Arrêt de la formation des nouveaux vaisseaux sanguins :**

Les tumeurs forment de nouveaux vaisseaux sanguins pour croître au-delà d'une certaine taille. Dans un processus appelé angiogenèse, ces nouveaux vaisseaux sanguins se forment en réponse aux signaux de la tumeur. Certaines thérapies ciblées appelées inhibiteurs de l'angiogenèse sont conçues pour interférer avec ces signaux pour empêcher un approvisionnement en sang de se former. Sans apport sanguin, les tumeurs restent petites ou si une tumeur a déjà un approvisionnement en sang, ces traitements peuvent causer la mort des vaisseaux sanguins, ce qui provoque la tumeur à se rétrécir.

- **En transférant des substances cellulaires aux cellules cancéreuses :**

Certains anticorps monoclonaux sont combinés avec des toxines, des médicaments de chimiothérapie, et la radiothérapie. Une fois que ces anticorps monoclonaux se fixent aux cibles à la surface des cellules cancéreuses, les cellules prennent les substances qui tuent les cellules, les faisant mourir. Les cellules qui n'ont pas la cible ne seront pas touchées.

- **En induisant la mort des cellules cancéreuses :**

Les cellules saines meurent de façon ordonnée lorsqu'elles sont endommagées ou ne sont plus nécessaires pour l'organisme. Par contre, les cellules cancéreuses ont des moyens afin d'éviter la lyse cellulaire. Certaines thérapies ciblées induisent ce processus de lyse cellulaire pour les cellules cancéreuses.

### ● En privant le cancer des hormones dont il a besoin pour se développer :

Certains cancers nécessitent certaines hormones pour se développer, les thérapies hormonales sont un type de thérapie ciblée qui peut fonctionner de deux manières :

- Soit en empêchant le corps de fabriquer des hormones spécifiques.
- Soit en bloquant l'action des hormones sur les cellules, y compris les cellules cancéreuses. <sup>52</sup>voir figure 6.

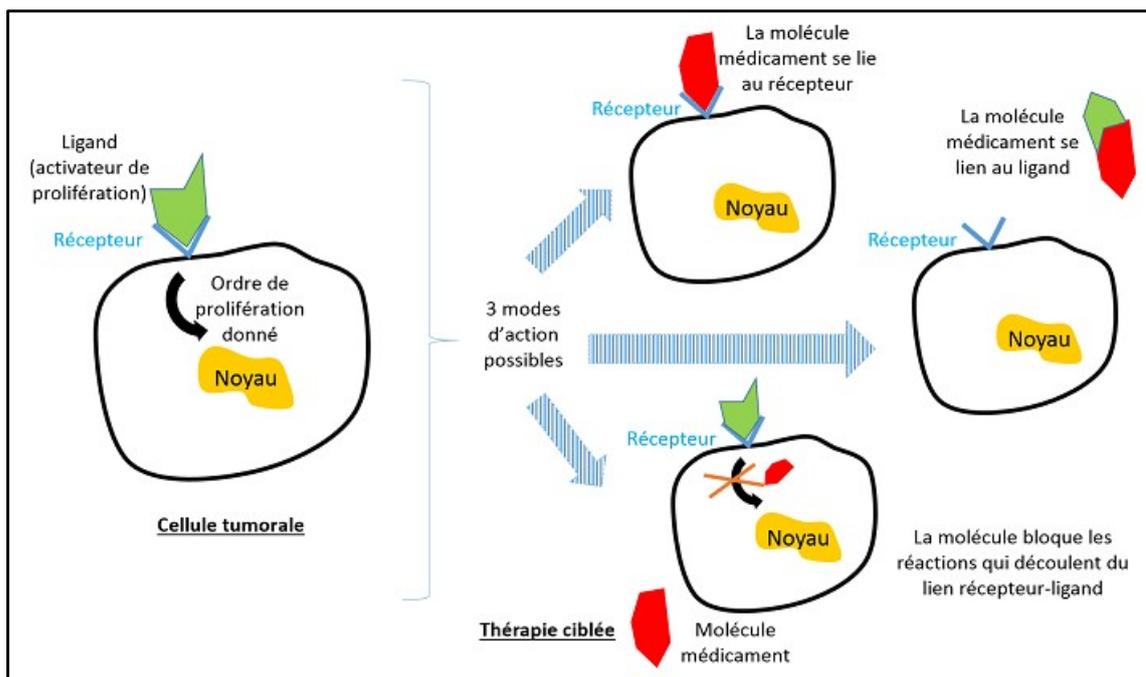


Figure 6 : Les différents modes d'actions de la thérapie ciblée. <sup>53</sup>

#### IV. Classes pharmacologiques des molécules de la thérapie ciblée :

Deux grandes familles peuvent être individualisées :

- Les anticorps monoclonaux, qui n'ont inhibent qu'une seule cible (généralement un récepteur membranaire). Ils sont identifiés par le suffixe de leur DCI (-mab, monoclonal anticorps). Ils sont administrés par voie parentérale

- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase, qui peuvent agir sur une à plusieurs cibles intracellulaires. Ils sont généralement identifiés par leur suffixe -nib. Ce sont des drogues ingérées par voie orale. <sup>54</sup>

### IV.1 Anticorps monoclonaux :

#### IV.1.1 Définition :

Les anticorps sont les protéines de défense que le système immunitaire produit lorsqu'il est exposé à un micro-organisme infectieux (ou un vaccin). Les anticorps reconnaissent précisément un virus ou une bactérie, s'y attachent et le signalent ainsi au reste du système immunitaire qui va se charger de l'éliminer. Ils peuvent également empêcher le micro-organisme de se reproduire, voire entraîner directement sa destruction.

Les anticorps dits "monoclonaux" sont des anticorps spécialement conçus pour le traitement d'une maladie. Ils sont produits par des cellules (qui peuvent être des bactéries, des levures ou des cellules de mammifères), qui sont sélectionnées et cultivées pour leur capacité à produire des anticorps spécifiques.

Premièrement, en exposant des cellules immunitaires identiques (clones cellulaires) à une protéine appelée «protéine cible», cette protéine peut générer des anticorps contre cette protéine, par exemple dans une réponse immunitaire.

Par exemple, si on expose ces cellules immunitaires à une protéine nécessaire à la multiplication des cellules cancéreuses, les anticorps obtenus se lieront à cette protéine, l'empêcherait de fonctionner (par exemple en la masquant) et détruiront la croissance tumorale. Par conséquent, l'utilisation d'anticorps monoclonaux peut neutraliser très précisément une protéine sans affecter les autres protéines. <sup>55</sup>

Dans le domaine de la cancérologie, les applications de routine faisant appel aux Ac monoclonaux comprennent, actuellement, trois grandes catégories d'Ac :

1) **les Ac dirigés contre les lymphocytes (B et/ou T)** : que ce soit l'antigène CD20 (**Rituximab, Tositumomab, Ibritumomab**), l'antigène CD52 (**Alemtuzumab**) ou l'antigène CD33 (**Gemtuzumab**).

2) **les Ac dirigés contre des récepteurs à activité tyrosine kinase (famille HER, EGF récepteur)** : comme le **Trastuzumab**, le **Cétuximab**, et le **Panitumumab**.

3) les Ac dirigés contre l'angiogenèse (VEGF) : comme le **Bévacizumab**. Utilisation d'une combinaison de deux anticorps monoclonaux différents ciblant deux mécanismes d'action complémentaire pour obtenir un effet additif voire synergique. Actuellement en cours d'évaluation dans certaines pathologies néoplasiques.<sup>56</sup> Voir figure 7.

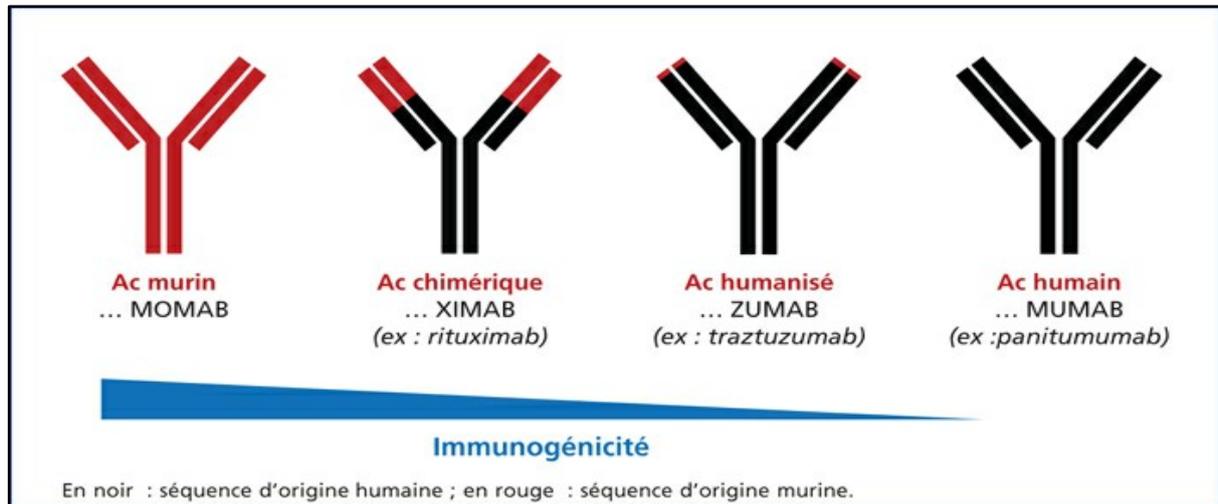


Figure 7 : Illustration schématique des 4 grands types d'anticorps monoclonaux.<sup>57</sup>

### IV.1.2 Nomenclature :

Les anticorps monoclonaux ont une nomenclature spécifique définie par l'USAN (United States Adopted Name), qui permet de déduire les caractéristiques grâce à leur terminologie. Tous les noms des anticorps monoclonaux finissent par le suffixe-mab. La syllabe précédant le suffixe -mab détermine la source de l'anticorps u pour humain, xi pour chimérique, zu pour humanisé, o pour murin. La pathologie (pathologie, tumeurs) est identifiée par la syllabe précédant celle de la source du produit. Tous les anticorps monoclonaux approuvés pour le traitement des cancers utilisent la terminologie - tu pour miscellanées tumorales.

Enfin, le préfixe au début du nom de chaque anticorps est unique. Si l'anticorps est conjugué à une toxine ou à un radio-isotope un mot est utilisé pour l'identifier.<sup>58</sup>

**Tableau 2 : Nomenclature des anticorps monoclonaux, les syllabes renseignant sur la cible thérapeutique <sup>59</sup> :**

Syllabe	Cible	Source
-tu-	Tumeur	Cétuximab (Erbix®)
-li-	Système immunitaire	Tocilizumab (Roactemra®)
-ci-	Système Cardiovasculaire	Abciximab (Réopro®)
-ki-	Interleukine	Canakinumab (Ilaris®)
-vi-	Virus	Palivizumab (Synagis®)
-ba-	Bactérie	ND
-fu-	Champignon	ND
-anibi-	Angiogenèse	Ranibizumab (Lucentis®)
-ne-	Système nerveux	ND
-nos-	Os	Dénosumab (Prolia®)

### IV.2 Inhibiteurs de la tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) sont de petites molécules administrées par voie orale, capables de diffuser en intra cytoplasmique. Leur nom se termine par le suffixe “-nib”. Elles inhibent des protéines à activité tyrosine kinase, qu’il s’agisse de la partie intracellulaire d’un récepteur transmembranaire ou d’une protéine impliquée dans la transduction du signal en aval du récepteur. La majorité des ITK ont un spectre d’inhibition plus ou moins large (tableau). Par exemple, l’imatinib inhibe c-Kit et Bcr/Abl (3), le sunitinib inhibe VEGFR2, PDGFR (Platelet-derivedGrowth Factor Receptor) et c-Kit (4). Certains inhibent les voies de signalisation plus en aval : c’est le cas du dabrafénib, qui inhibe BRAF, ou du sélumétinib, qui inhibe MEK. D’autres petites molécules pénètrent dans les cellules et inhibent d’autres voies de signalisation (par exemple, l’everolimus inhibe mTOR, de la voie PI3KAkt-mTOR), parfois jusqu’à l’intérieur du noyau (parexemple, l’olaparib inhibe PARP (Poly[ADP-Ribose]Polymerase).<sup>60</sup> Tel qu’il est indiqué dans la figure 8 :

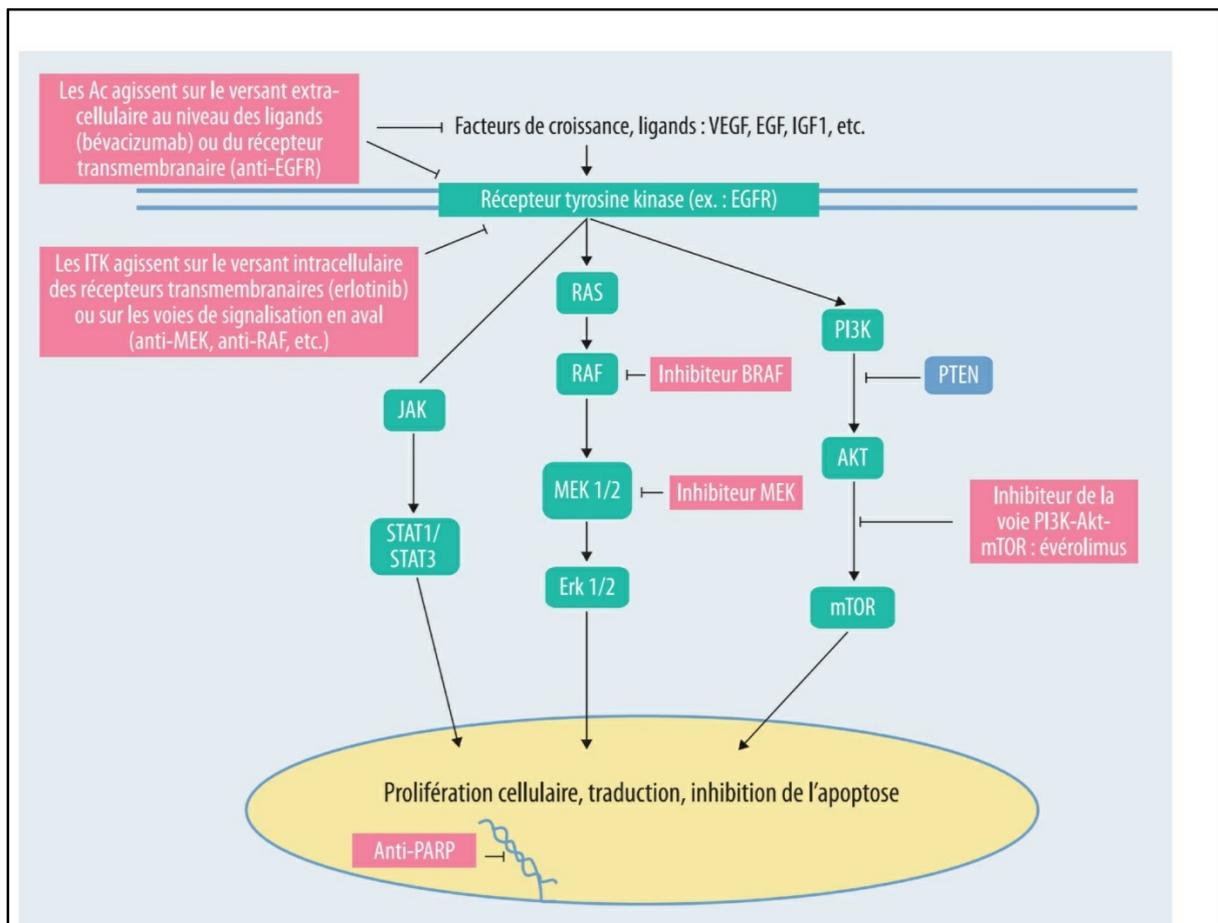


Figure 8 : Les différentes voies de signalisation et lieux d’inhibition possibles en oncologie.<sup>61</sup>

### V. Cibles thérapeutiques :

#### V.1 Récepteurs tyrosine kinase :

Ce sont des protéines transmembranaires qui sont impliquées dans la transduction intracytoplasmique des signaux envoyés depuis le niveau extracellulaire.

Au niveau intracellulaire, d'autres protéines tyrosines kinases jouent également un rôle important dans la transduction du signal. L'activation de ces protéines, récepteurs ou protéines intracellulaires peut induire la prolifération et la croissance des cellules tumorales, inhiber l'apoptose cellulaire et favoriser l'angiogenèse et la propagation métastatique.

Parallèlement à l'activation de ces enzymes par des facteurs de croissance, l'auto-activation des tyrosines kinases est liée à l'acquisition d'anomalies génétiques au cours de la tumorigenèse, phénomène fréquemment observé. Tous ces éléments prouvent que le développement d'inhibiteurs de la tyrosine kinase est un élément important de la recherche en pharmacologie anticancéreuse.

##### ● **Human epidermal growth factor receptors (HER)**

La famille des récepteurs EGF (appelée HER) comprend quatre membres :

( EGFR ou HER1/ErbB2 ou HER2/HER3 /HER4).

La liaison des ligands à ces récepteurs est nécessaire pour induire la dimérisation (homodimérisation ou hétérodimérisation) et l'autophosphorylation.

Seul HER2 ne nécessite pas de ligand, et Existe en permanence sous une forme permettant la dimérisation.

Une fois phosphorylés, ces récepteurs activent diverses voies de signalisation intracellulaires.

Deux des voies principales sont Voie Raf / Ras / MAP kinase et voie PI3 kinase / AKT Cette transduction du signal est impliquée dans de nombreux processus tumoraux, tels que la progression du cycle cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, le mouvement cellulaire et l'invasion.

Ces voies de transduction du signal activent également la production de VEGF, qui est la clé de l'induction de l'angiogenèse. La dérégulation de la transduction du signal du récepteur HER est liée à l'apparition de tumeurs.

Des mutations aboutissant à une activation constitutive ou à la surexpression des récepteurs sont retrouvées dans de nombreuses formes de cancer, parmi lesquelles les cancers du sein, des poumons, des ovaires et des reins.

Ces mutations sont associées à des formes de tumeurs plus agressives. Une surexpression d'EGFR a été trouvée dans la plupart des cancers du poumon, des cancers de la tête et du cou et des cancers du côlon. Il a été constaté que la fréquence de surexpression des récepteurs HER2 est très élevée et qu'elle est liée au mauvais pronostic du cancer du sein et de l'ovaire.<sup>62</sup>

### V.2 Voies de signalisation :

#### ● Bcr-Abl :

La translocation t(9;22), ou chromosome Philadelphie (Ph), est une anomalie cytogénétique caractéristique détectée dans 95% des cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) et 15 à 30% des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte (LAL)

Cette translocation entraîne la formation de l'oncogène Bcr-Abl en fusionnant le gène BCR du chromosome 22 avec la tyrosine kinase ABL du chromosome 9. Le gène de fusion est traduit en deux formes de protéines tyrosine kinase: p190 (Bcr-Abl) et P190 (Bcr-Abl). p210 (Bcr-Abl). Cela conduit à une perte significative de contrôle de la transduction du signal intracellulaire avec une augmentation massive de la capacité de prolifération et de résistance à l'induction de l'apoptose des cellules-souches hématopoïétiques et des progéniteurs.<sup>62</sup>

### ●Voie de Raf :

B-Raf est une sérine/thréonine kinase soluble intervenant dans la voie de signalisation des Mitogen activated proteins (MAP) kinases. Dans plus de 90% des cas (V600E), les mutations qui amènent le glutamate à remplacer la valine en position 600 induisent une activation constitutive de la protéine, et prolifération incontrôlée. Le vemurafenib et le dabrafenib ont été développés pour inhiber ces formes, le mutant B-Raf est présent dans 40 à 60% des mélanomes. Ils sont montrés dans des mélanomes non résecables ou métastatiques avec des mutations BRAF V600. <sup>63</sup>

### ●La voie PI3K/AKT/mTOR :

Elle est activée dans un grand nombre de cancers ou de syndrome tumoral.

Elle est activée par des récepteurs de surface de la famille ERB (erythroblastic leukaemia viral oncogène homologue),

IGFR (insulin-like growth factor receptor) et Ras

Elle est inhibée par PTEN (phosphate and tensin homologue deleted on chromosome 10).

Une diminution de l'expression de PTEN (par mutation ou délétion) conduit indirectement à une surexpression de PI3K.

Cette voie est impliquée dans de nombreux cancers dont les sarcomes des tissus mous et les tumeurs cérébrales

La voie mTOR (mammalian target of rapamycin) : une protéine sérine-thréonine kinase, localisée en aval de la voie AKT/PI3 kinase.

L'activation de mTOR ou l'inhibition de PTEN conduisent à la surexpression de 2 protéines : 4EBP1 (4E binding protein 1) et S6K1 qui est un sérine/thréonine kinase dont les conséquences sont une stimulation de la prolifération cellulaire, de la croissance et de la survie. <sup>64</sup>

### V.3 Angiogenèse: vascular endothelial growth factor (VEGF):

Un grand nombre d'études cliniques et précliniques ont souligné l'importance de l'angiogenèse dans le développement des tumeurs. Dans de nombreux cancers, le vascular endothelial growth factor (VEGF) a été identifié comme une médiatrice clé du processus tumoral.

Le VEGF est une glycoprotéine qui joue un rôle très important dans l'angiogenèse dans des conditions pathologiques et physiologiques (telles que la réparation tissulaire).

Il permet la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, leur maintien et l'inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales. La surexpression du VEGF est également un facteur de mauvais pronostic chez les patients traités par la chimiothérapie. En raison de son rôle dans la carcinogenèse, le VEGF est devenu une cible pharmacologique dans le développement de la thérapie tumorale.<sup>65</sup> Voir la figure 9

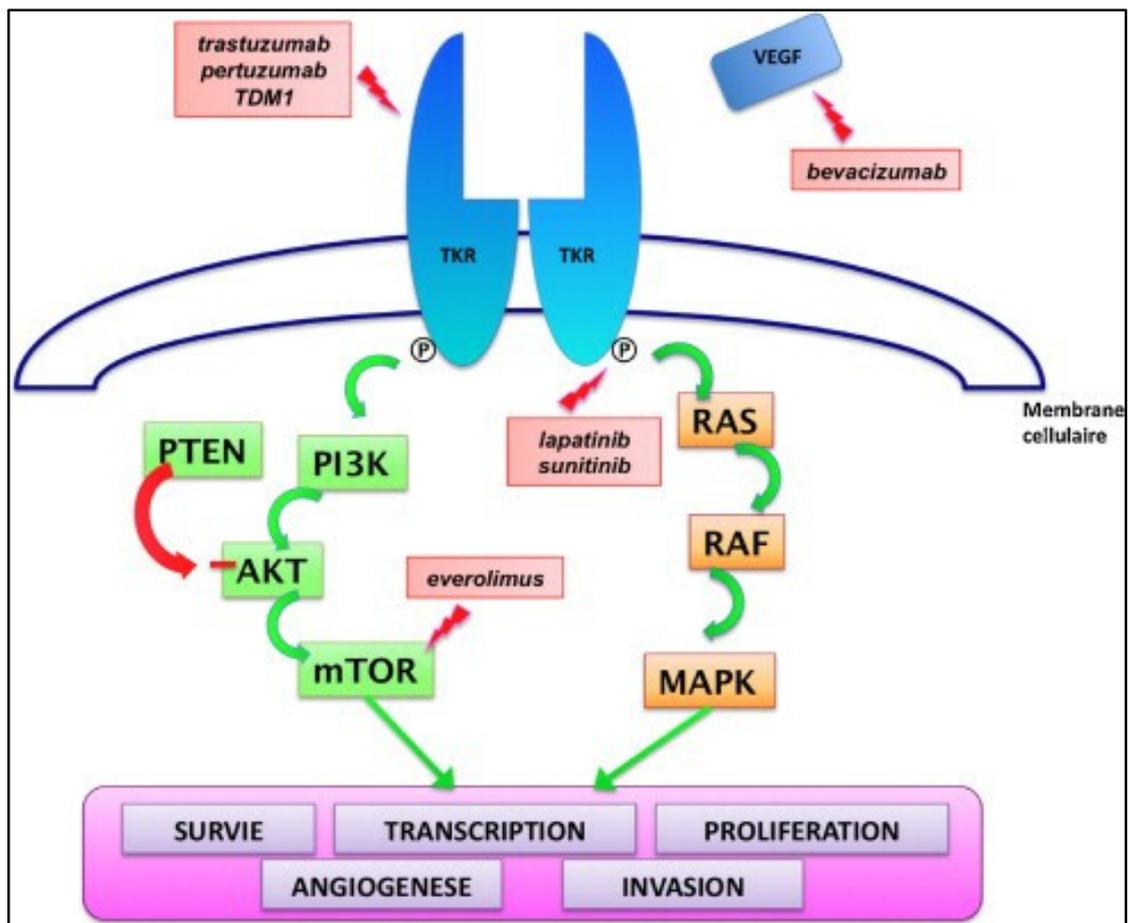


Figure 9 : Principales voies métaboliques ciblées par la Thérapie ciblée. <sup>58</sup>

### VI. Classement du médicament selon le leur cible :

#### VI.1 Antiangiogéniques :

L'existence d'une hypervascularisation au sein des tumeurs est connue depuis plus d'un siècle. Au-delà d'un volume de un à deux millimètres cubes, une néo vascularisation est nécessaire à la croissance tumorale, le plus souvent induite par l'hypoxie.

Différents médicaments anti-VEGF ont été développés. Ces médicaments peuvent être des anticorps dirigés contre le VEGF ou contre le VEGFR, ou des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGFR. <sup>66</sup>

##### ● **Bévacizumab (Avastin®) :**

Un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF-A. Le **Bévacizumab** se lie au VEGF soluble et l'empêche de se lier aux récepteurs VEGFR-1 ou VEGFR-2 présents sur les cellules endothéliales. Son mécanisme d'action est lié à l'inhibition des cellules tumorales plutôt qu'à l'activité anti tumorale. <sup>67</sup>

Le **Bévacizumab** inhibe les voies de signalisation de survie des cellules endothéliales de la micro vascularisation tumorale. En diminuant la densité des néo vaisseaux tumoraux, il prive la cellule tumorale de ces nutriments et entraîne en effet une normalisation de l'architecture vasculaire, permettant de diminuer la pression interstitielle intra tumorale, d'augmenter l'oxygénation tumorale et donc de majorer la sensibilité aux chimiothérapies classiques<sup>68</sup>.

Cet anticorps monoclonal humanisé, qui a été le premier médicament anti angiogénique développé à partir de 1997, fixe et neutralise toutes les isoformes du VEGF-A, mais ne reconnaît pas les VEGF-B et C.

Le **Bévacizumab** a l'AMM en association à la chimiothérapie et en situation métastatique dans le cancer colorectal, dans le cancer du sein métastatique, dans le carcinome bronchique non à petites cellules en association à une chimiothérapie à base de platine, et dans le cancer du rein avancé ou métastatique. <sup>66</sup>

### VI.2 Anticorps anti-EGFR et leurs facteurs prédictifs de réponse :

C'est à partir du constat du rôle de la voie de l'EGFR dans la tumorigenèse et d'études précliniques in vivo et in vitro ayant montré que le blocage de l'EGFR pouvait inhiber la croissance des cellules tumorales, que des thérapeutiques ciblées anti-EGFR ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique. Il s'agit de deux anticorps monoclonaux anti-EGFR, le **Cétuximab** (Erbix®) et le **Panitumumab** (Vectibix®), qui se lient à l'EGFR avec une haute spécificité et bloquent la phosphorylation du récepteur induite par le ligand. L'efficacité de ces deux molécules est désormais bien démontrée dans le traitement du CCR métastatique.<sup>69</sup>

#### ●Le Cétuximab (Erbix®) :

C'est un IgG1 monoclonal chimérique, inhibiteur du human epidermal growth factor receptor (EGFR), l'activation et transduction du signal par compétition avec les ligands endogènes EGF et en transformant le facteur de croissance alpha, Travailler en synergie avec la chimiothérapie et radiothérapie, le **Cétuximab** a été approuvé pour le traitement des patients atteints de carcinome colorectal métastatique EGFR-positif et de cellules squameuses récidivantes ou métastatiques carcinome de la tête et du cou.<sup>70</sup>

### VI.3 Anti HER 2 :

Le récepteur de type 2 a l'Epidermal Growth Factor Receptor :

(EGFR) humain (=HER2) est un récepteur tyrosines kinases transmembranaires. il joue un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire. Cette protéine est codée par le proto-oncogène HER2/neu situé au niveau du chromosome 17.

La conséquence de son amplification (par un nombre excessif de copies génétiques) ou sa surexpression (par excès de production de la protéine) sera l'apparition, au sein de la cellule cancéreuse, d'un caractère plus agressif. HER2 est surexprimé dans 15 à 20 % des cancers a une tendance à développer des tumeurs peu différenciées ayant un taux de prolifération plus élevé, à avoir une atteinte ganglionnaire et à ne pas exprimer les récepteurs hormonaux. L'ensemble de ces caractéristiques est associée à un risque élevé de récurrence ou de décès. Du fait du mauvais pronostic associé à cette surexpression, des thérapeutiques ciblées anti-HER2 ont été mises au point : le **Trastuzumab** et **Lapatinib**.<sup>65</sup>

### ● Le Trastuzumab (Herceptine®) :

Le **Trastuzumab** se lie à deux sites juxta membranaires du domaine extracellulaire du récepteur HER2, résultant en une série de signaux intracellulaires, le résultat final est un effet anti-prolifératif.

Le **Trastuzumab** entraîne une augmentation de la localisation membranaire de PTEN qui constitue un inhibiteur de la voie PI3 kinases/Akt, Par ailleurs nombreuses protéines pro angiogénique, telles que le VEGF, TGF alpha, Ang-1, et PAI-1 vont subir une réduction de la production due à l'effet **Trastuzumab**.<sup>68</sup> Comme montre la figure 10

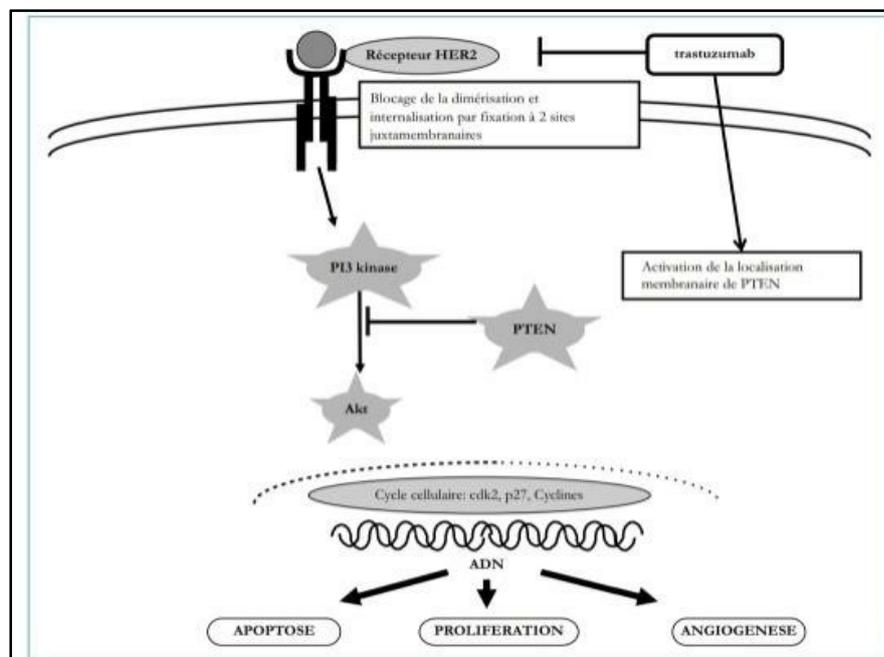


Figure 10 : Mécanisme d'action du Trastuzumab.<sup>68</sup>

### ●Lapatinib (Tyverb®) :

C'est une petite molécule Inhibitrice réversible de la tyrosine kinase HER2 et HER1.

Le **Lapatinib** à un effet réversible au niveau du site intracellulaire de la liaison de l'ATP sur le récepteur de la tyrosine kinase. Il inhibe également l'activité HER2 et REGF tyrosine kinase,

Il réduit la phosphorylation de ces deux récepteurs et inhibe les voies de signalisation en aval de MAPK et à Kt. Par ailleurs, le **Lapatinib** peut induire l'expression de p27kips1 et un inhibiteur de cdk2, conduisant ainsi au blocage de cdk2 cellules en phase G1 / G0 du cycle cellulaire. <sup>68</sup>

Le **Lapatinib** s'agit d'une petite molécule dont les caractéristiques pharmacologiques permettent la diffusion cérébrale à travers la BHE et permettent d'envisager son activité antitumorale dans cette localisation. <sup>71</sup>

### ●l'Imatinib (Glivec®) : Voir la figure 11

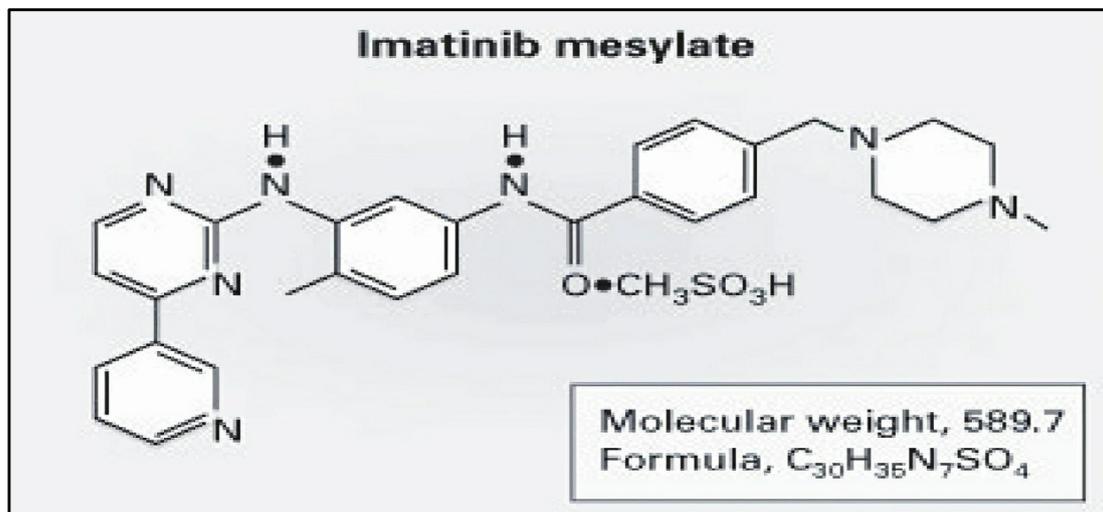


Figure 11: La structure chimique de L'Imatinibmesylate. <sup>72</sup>

Il s'agit d'un dérivé phénylamino-pyrimidine.

Il inhibe le signal de prolifération tumorale en bloquant la fonction tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL, produit de la translocation 9-22 (chromosome Philadelphie).

Il donne dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique des résultats prometteurs. En raison de ses effets inhibiteurs sur c-kit et le récepteur de PDGF, l'**Imatinib** est aussi efficace dans d'autres pathologies comme certains sarcomes appelés tumeurs stromales et quelques syndromes myéloprolifératifs avec hyperéosinophilie.<sup>73</sup>

### ● **Sunitinib (Sutent®) :**

Le **Sunitinib** est un inhibiteur multicible par voie orale de la tyrosine kinase avec des activités anti tumorales et antiangiogéniques. , PDGFR $\alpha$  et PDGFR $\beta$  dans les dosages biochimiques et cellulaires.

Le **Sunitinib** a été identifié comme un puissant inhibiteur de VEGFR-1, VEGFR-2, FLT3 (fetal liver tyrosine kinase receptor 3) et c-KIT kinase et récepteur PDGF (PDGFR $\alpha$  et PDGFR $\beta$ ).<sup>74</sup>.

Il peut être utilisé pour traiter les tumeurs stromales Gastro-intestinal (GIST), en cas d'intolérance ou de résistance Médicaments traités par **Imatinib**.<sup>62</sup>

### ● **Sorafénib (Nexavar®) :**

Cet inhibiteur de tyrosine kinase est proche du **Sunitinib**. Il cible différents récepteurs, comme VEGFR-2 et -3, PDGFR-, et agit sur la voie de signalisation Raf/Ras.<sup>66</sup>

Voir la figure 12

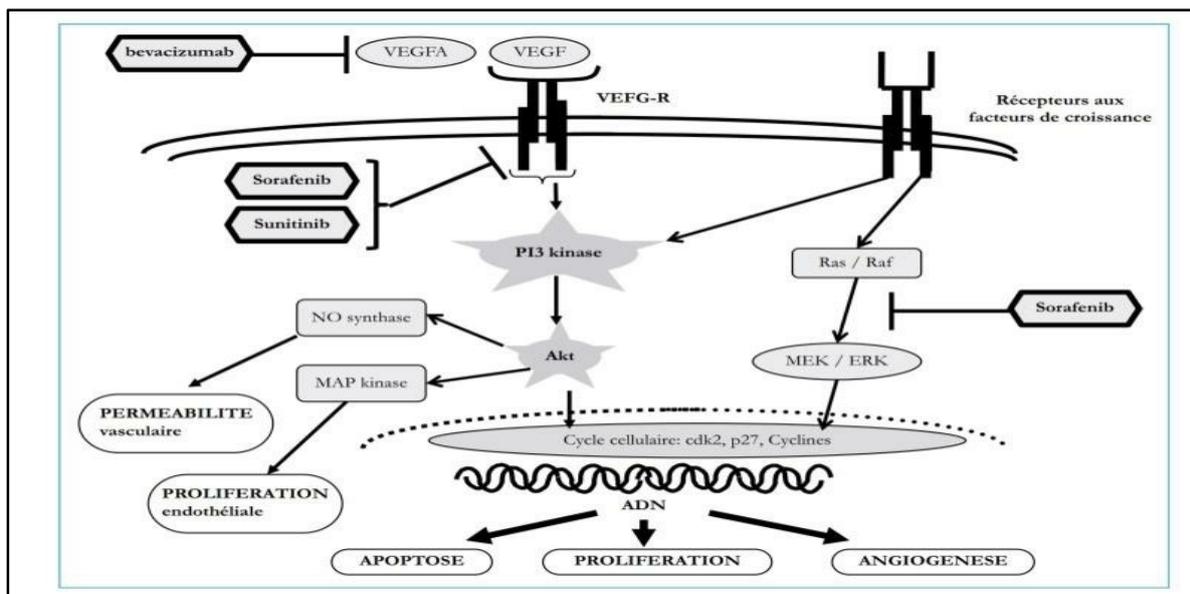


Figure 12 : Mécanismes d'action du Bévécizumab, du Sunitinib et du Sorafénib.<sup>68</sup>

### ●Vandétanib (Zactima®) :

Inhibe sélectivement l'activité tyrosine kinase du vasculaire endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) bloquant ainsi la prolifération et la migration des cellules endothéliales stimulées par le VEGF et réduisant la perméabilité des vaisseaux tumoraux. Cet agent bloque également l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'épidermal growth factor receptor (EGFR) un récepteur tyrosine kinase qui intervient dans la prolifération et la migration des cellules tumorales et l'angiogenèse.

Le **Vandétanib** est un inhibiteur multikinase utilisé dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde avancé ou métastatique.<sup>75</sup>

### VI.4 Inhibiteurs de BRAF :

Le **Dabrafenib** : inhibiteur du gène codant la protéine kinase BRAF, est efficace dans le mélanome avec mutation V600E et dans le CBNPC, avec un taux de réponse de 40 % et un taux de contrôle de la maladie de 60 %.<sup>76</sup>

### VI.5 Les inhibiteurs de mTOR :

La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR joue un rôle essentiel dans les cellules et sa dérégulation est impliquée dans de nombreux processus tumoraux. Partant du constat que la rapamycine, un antibiotique, possédait des propriétés anti tumorales intéressantes, différents dérivés de cette molécule sont en cours de développement en cancérologie.<sup>66</sup>

### VI.6 L'anti CD-20 (Rituximab) :

Le **Rituximab** est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 (Mabthera®, Rituxan®). Ce médicament est un apport thérapeutique majeur dans le traitement des lymphomes. Il est de plus en plus souvent utilisé également comme traitement dans les affections auto-immunes, Le mode d'action du **Rituximab** :

- Il induit l'apoptose par la voie mitochondriale
- Il agit également par cytotoxicité dépendante du complément ; cette lyse par le complément est immédiate
- La cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant ou ADCC est le troisième mécanisme d'action du **Rituximab**. La destruction cellulaire se fait alors par l'intermédiaire des cellules tels les macrophages et les cellules NK

- Il est probable que d'autres mécanismes interviennent aussi : inhibition de cellules cytotoxiques par fixation non spécifique sur les récepteurs Fc et action prolongée sur les mécanismes d'activation de la cellule entraînant une anergie.<sup>77</sup> Voir la figure 13

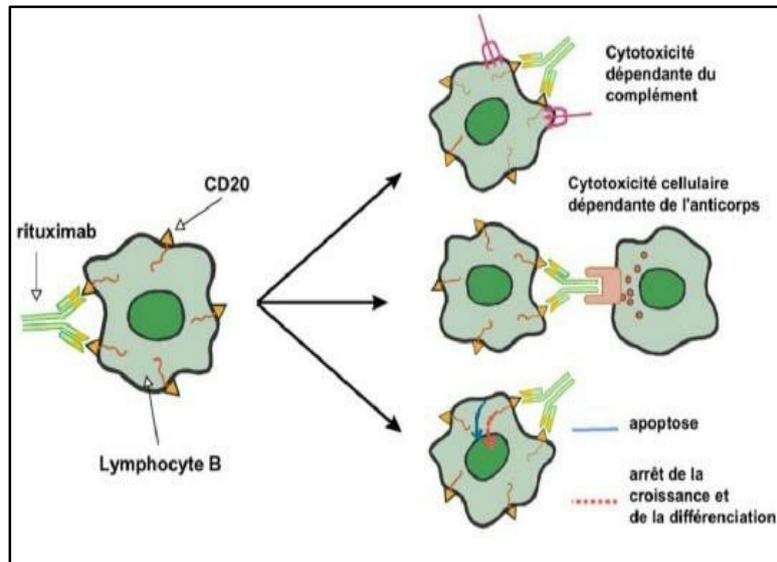


Figure 13 : Mécanisme d'action du Rituximab.<sup>77</sup>

## Chapitre II : La thérapie ciblée

**Tableau 3 : Les principaux médicaments de la thérapie ciblée <sup>78</sup> :**

DCI/Nom commercial	Cible	Voie
Cétuximab/Erbitux®	EGFR	IV
Panitumumab//Vectibix®	EGFR	IV
Trastuzumab/Herceptin®	erB-2	IV
Rituximab/Mabthera®	CD20	IV
Bévacizumab/Avastin®	VEGFR	IV
Alemtuzumab/Mabcampath®	CD52	IV
Erlotinib/Tareceva®	EGFR/ErbB1	VO
Imatinib/Gleevec®	Abl/PDGFR/C-Kit	VO
Gefitinib/Iressa®	EGFR	VO
Sunitinib/Sutent®	PDGFR/VEGFR	VO
Sorafénib/Nexavar®	PDGFR/VEGFR	VO
Vemurafenib/Zelboraf®	B-Raf	VO
Crizotinib/Xalkori®	EM-Alk	VO
Everolimus/Afinitor®	mTOR	VO
Temsirolimus/Torisel®	mTOR	IV
Dasatinib/Sprycel®	Abl, Kit, PDGFR	VO
Lapatinib/Tyverb®	erB-1/erB-2	VO

### VII. Résistance à la thérapie ciblée :

En effet, les cellules tumorales exposées à une thérapie ciblée acquièrent fréquemment rapidement une résistance au traitement, limitant l'efficacité thérapeutique.

Ces mécanismes de résistance tendent à aboutir à l'engagement de signaux de survie redondants à ceux transmis par la voie ciblée.

Les résistances aux thérapies ciblées sont souvent liées à l'acquisition de mutations géniques secondaires au niveau de la région codant le domaine catalytique entraînant une impossibilité stérique de liaison à l'inhibiteur aboutissant au maintien ou à l'augmentation de l'activité kinase (cas des protéines ABL, KIT, PDGFRA, EGFR et ALK).

Ces mutations secondaires peuvent également survenir soit à un niveau adjacent au site catalytique (augmentant alors l'affinité pour l'ATP malgré la présence de l'inhibiteur) soit au niveau d'un domaine déstabilisant la conformation inactive de la protéine.

Un autre mécanisme de résistance consiste en une amplification génique aboutissant à une augmentation du nombre de protéines actives (cas de BCR-ABL, KIT et EGFR).

D'autres mécanismes consistent en des altérations génétiques en amont de la voie ciblée (mutation de NRAS pour la voie des MAPK) ou en l'activation de voies de signalisation alternes (récepteurs MET et IGF-1R-activant la voie PI3 K/AKT/mTOR).

Les mécanismes de résistance acquise aux thérapies anti-BRAF V600 ne semblent pas en rapport avec une mutation secondaire de la protéine BRAF V600E mais avec l'activation de mécanismes moléculaires réactivant les différentes voies des MAP kinases et/ou la mise en œuvre de mécanismes de survie cellulaire alternes telle la voie PI3 K/AKT/mTOR.

Une autre problématique concerne la résistance intrinsèque aux traitements anti-BRAF V600, les essais cliniques validés rapportant environ 20 % de patients non répondeurs selon les critères RECIST. <sup>79</sup>

### VIII. Traitements combinés (la multi cible) :

Différents essais de phase II ont été réalisés associant plusieurs thérapies ciblées, afin d'élargir leur spectre d'activité et de tenter de limiter les résistances primaires ou secondaires à ces agents.<sup>66</sup>

L'association de 2 traitements dirigés vers une même cible comme EGFR où le récepteur peut être attaqué sur son domaine extracellulaire par un anticorps monoclonal et sur son domaine intracellulaire par une petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase, montre une activité plus grande que chaque traitement séparément. Des traitements bi- ou tri modaux sont développés avec inhibition de voies différentes comme EGFR, ERBB2 et VEGFR, le **Lapatinib** (EGFR et ERBB2) est en phase 1/2 aux États-Unis dans les tumeurs cérébrales évolutives ou réfractaires.

L'association de ces nouveaux traitements aux traitements standards a montré une activité supérieure dans des études de phase préclinique.

L'activation de la voie EGFR bloque l'effet cytotoxique de la radiothérapie, son inhibition peut améliorer l'action de la radiothérapie

L'association de ces inhibiteurs d'EGFR à des traitements cytotoxiques potentialise la cytotoxicité.<sup>63</sup>

### IX. Bithérapie :

L'utilisation des thérapies ciblées combinées à la radiothérapie est justifiée par les effets radio sensibilisants de ces nouvelles molécules, permettant d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie, tout en veillant à ne pas majorer la toxicité de ces traitements.

En effet, la voie de signalisation EGFR a été décrite comme une voie de radiorésistance. L'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase peut diminuer la radiorésistance des cellules sur exprimant EGFR sauvage et augmenter la radiosensibilité des cellules EGFR mutées.<sup>80</sup>

Les combinaisons bithérapie–cytotoxique associée à un agent ciblé (**Bévacizumab** ou anticorps anti-EGFR si RAS sauvage) constituent actuellement le traitement standard de première ligne chez les patients avec métastases sans espoir de résecabilité.<sup>81</sup>

### X. Effets indésirables

#### X.1 Effets indésirables cutanéomuqueux :

##### X.1.1 Syndrome main-pied :

On l'appelle également erythro-dysesthésie palmoplantaire ou réaction Burgdorf, est un effet indésirable dose dépendant. Il se définit par des gonflements ; des ampoules, des crevasses ; des fourmillements, des rougeurs, douleurs et de la sécheresse. Il régresse progressivement après son arrêt.<sup>82+83+84+85</sup>. Tel qu'il est indiqué dans les figures 14 et 15 :



**Figure 14 : Syndrome main-pied sous sorafénib : lésions inflammatoires hyperkératosiques.<sup>86</sup>**



Figure 15 : Syndrome main-pied avec atteinte des mains.<sup>87</sup>

### X.1.2 Stomatites et mucites :

Les mucites correspondent à des lésions inflammatoires des muqueuses qui peuvent s'étendre de la bouche jusqu'au bout du tractus digestif. Elles peuvent être induites par la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore la thérapie ciblée et aller d'un simple érythème à des cas de nécrose.

Les symptômes qui résultent des thérapies ciblées sont souvent plus limités et prennent la forme d'ulcération aphteuse. Voir figure 16.



Figure 16 : Aphte chez un patient de 65 ans sous inhibiteur mTor.<sup>88</sup>

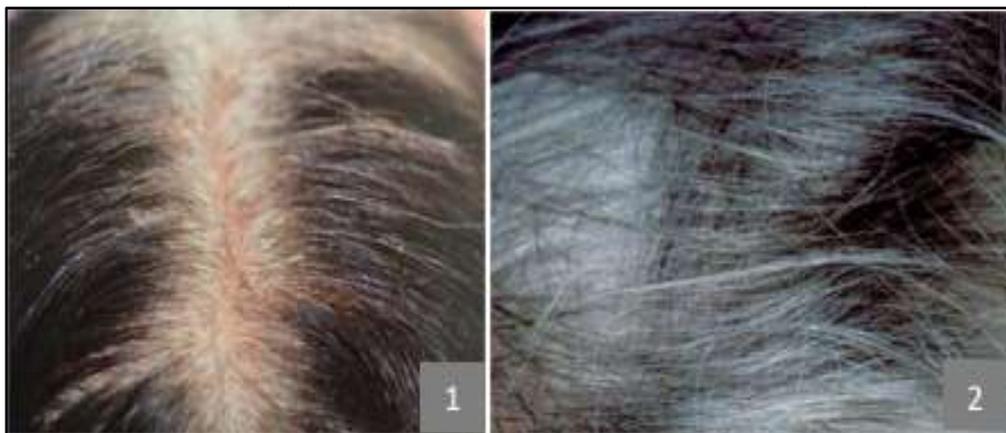
### X.1.3 Rash :

Le rash acnéiforme appelé aussi éruption acnéiforme, est caractérisé par des éruptions folliculaires, limitées aux zones séborrhéiques (riches en glandes sébacées) .Cet effet s'observe chez la plupart des patients et apparaît de quelques jours à quelques semaines après le début du traitement, un maximum étant atteint au bout de 3 semaines environ.<sup>89+90</sup>

### X.1.4 Alopécie et modification des cheveux :

Avec les thérapies ciblées, l'alopecie est transitoire et rarement totale. On assiste également à des modifications de la texture des cheveux qui sont rapportées sous : Anti-EGFR, Anti-angiogéniques et les Anti-RAF.

Il s'agit le plus souvent d'une alopecie modérée, d'apparition progressive au fil des mois.<sup>91</sup> Voir figure 17.



**Figure 17 : 1) Aspect caractéristique des cheveux (secs, frisés cassants) sous anti-EGFR, 2) Alopecie induite par le nilotinib.<sup>91</sup>**

### X.1.5 Photosensibilité :

Effet indésirable rapporté par les patients traités par certaines thérapies ciblées. Ceci peut se traduire par des brûlures cutanées sévères, voire graves.

Dans la majorité des cas, il s'agit d'un mécanisme induit par l'exposition aux UVA et de type « photo toxicité » plutôt que « photo allergie ». <sup>92</sup>

### X.1.6 Xérose cutanée :

La xérose se définit par une sécheresse exagérée de la peau, très fréquemment retrouvée chez les patients traités par thérapie ciblée. Elle apparaît de façon retardée, entre 1

et 3 mois après l'initiation du traitement, et touche environ 1/3 des patients traités.<sup>93+94</sup>. Voir figure 18.



**Figure 18 : Xérose induite par le dasatinib / 2 : Eczéma craquelé sous anti-EGFR.<sup>91</sup>**

### **X.2 Effets indésirables gastro-intestinaux :**

#### **X.2.1 Nausées et vomissements :**

Leurs fréquences sont liées entre autres au potentiel émétisant de chaque médicament.

Une prémédication par antiémétiques dès l'instauration d'un traitement par thérapie ciblée, est préconisée par certains oncologues car ils pensent que leur efficacité est meilleure en prévention qu'en curatif.<sup>95+96+97</sup>

#### **X.2.2 Troubles du transit :**

Les thérapies ciblées peuvent provoquer des diarrhées, parfois persistantes, au sujet des diarrhées plus sévères, une réduction de dose s'impose ; en cas d'échec, l'oncologue pourra décider d'interrompre le traitement.

Les autres entraînent, au contraire, une constipation. Elle peut être aggravée par certains médicaments contre la douleur ou les vomissements.<sup>98+99+100+101</sup>

### X.3 Autres effets indésirables :

#### X.3.1 HTA :

L'HTA est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par des anti-VEGF. Elle se caractérise par une élévation constante dès les premières semaines de traitement chez tous les patients. Cette HTA est dose dépendante.<sup>102</sup>

**Tableau 4 : Résumé les données concernant l'HTA associée aux traitements anti-angiogéniques :**

Anti-VEGF	Effets secondaires
Anticorps monoclonaux Bevacizumab (Avastin)	HTA  Faible dose : HTA : incidence : 2-32% Forte dose : HTA: incidence : 21-30 %  Protéinurie Protéinurie néphrotique Syndrome néphrotique impur Glomerulopathie à dépôt d'IgA Néphrite interstitielle aiguë
Inhibiteurs des tyrosines kinases Sunitinib (Sutent")	HTA: incidence : 20-26 % HTA: incidence : 16-33 % Néphrite interstitielle aigue
Sorafénib (Nexavar®)  AZD2171 PTK787 (vatalanib) ZD6474 (vandetanib, Zactima)	HTA HTA, protéinurie HTA, protéinurie
GW-786034 (Pazopanib) AG-013736 (Axitinib)	HTA HTA, protéinurie

L'HTA est habituellement définie par une élévation de la pression artérielle diastolique > 20 mmHg ou une pression artérielle > 150/ 100 mmHg mesurée de manière conventionnelle (classification NCT-CTC [v2.0]).

### **X.3.2 Troubles rénaux :**

Certaines molécules sont responsables d'une insuffisance ou d'une toxicité rénale. Avant le début du traitement, il est nécessaire de surveiller le taux de protéines dans les urines.<sup>103</sup>

### **X.3.3 Risque de phlébite et d'embolie pulmonaire :**

Le Bévacicumab en particulier peut également être responsable d'une phlébite pouvant provoquer une embolie pulmonaire qui peut se manifester par un essoufflement et parfois une douleur.<sup>102</sup>

### **X.3.4 Troubles hépatiques :**

Certains inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent avoir une incidence sur le fonctionnement du foie, surtout lorsque ce dernier fonctionne déjà mal.<sup>102</sup>

### **X.3.5 Trouble métabolique**

#### **X.3.5.1 Métabolisme lipidique :**

La physiopathologie des anomalies lipidiques induites par les inhibiteurs mTOR est plus vraisemblablement liée à un défaut de catabolisme plutôt qu'à une augmentation de production, principalement lié à une diminution du catabolisme des VLDL.<sup>104+105</sup>

#### **X.3.5.2 Métabolisme glucidique :**

Les molécules responsables sont principalement les inhibiteurs de mTOR qui peuvent entraîner une hyperglycémie significative.<sup>106</sup>

#### **X.3.5.3 Dysthyroïdie :**

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) antiangiogéniques (le Sunitinib) ont un impact direct sur les cellules thyroïdiennes. Il y a parfois des cas de thyrotoxicose qui précèdent l'apparition de l'hypothyroïdie.<sup>107</sup>

**Chapitre III :**  
**Protocoles anticancéreux**  
**associant la thérapie ciblée et**  
**la chimiothérapie**

La thérapie ciblée peut être associée avec chimiothérapie, l'hormonothérapie, la radiothérapie pour le traitement de cancer.

### **Association de thérapies ciblées dans le traitement cancers :**

L'association à d'autres types de traitement, les thérapies ciblées offrent des possibilités de parcours thérapeutiques de plus en plus personnalisés.

Cette association est élaborée selon la nature et le mode d'action des molécules qui vont s'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale où elles feront partie de schémas appelé : Protocole .

Les schémas thérapeutiques possibles sont innombrables, ainsi c'est le profil biologique de chaque tumeur qui oriente la décision thérapeutique vers un traitement personnalisé.<sup>108</sup>

### **I. Protocoles de traitement anticancéreux :**

Les protocoles décrivent un traitement médicamenteux associant conjointement des molécules anticancéreuses et ses modalités d'administration. Il sert de référence tout au long de la prise en charge des patients.

Le protocole décrit également avec précision le contexte de prescription de médicaments (principalement, le type de cancer concerné), les médicaments utilisés avec leur dosage et leur mode d'administration (intraveineux, oral), les cycles de traitement (nombre de séances, intervalle entre les séances, toxicité attendue et observée, modifications de traitement), la durée du traitement et prémédication (acide folinique, antiémétique).<sup>109</sup>

#### **I.1 Association thérapie ciblée et la chimiothérapie :**

L'Institut national du cancer a recensé 47 thérapies ciblées pouvant être prescrites dans 19 types de cancer, avec parfois plusieurs traitements disponibles pour certains d'entre eux. Une thérapie ciblée peut éventuellement être proposée, en association avec une chimiothérapie.

Le tableau ci-dessous représente quelques protocoles qui utilisent une combinaison thérapie ciblée chimiothérapie cytotoxique ainsi que le type de cancer traité.<sup>110+111</sup>

**Tableau 5 : Association chimio/thérapie ciblée selon le type de cancer :**

<b>Molécule thérapie ciblée</b>	<b>Molécule Chimiothérapie</b>	<b>Type de cancer</b>
Bévacizumab	FOLFOX	Colorectal
Cétuximab	FOLFOX	Colorectal
Panitumumab	FOLFOX	Colorectal
Bévacizumab	FOLFIRI	Colorectal
Cétuximab	FOLFIRI	Colorectal
Bévacizumab	CAPECITABINE	Colorectal
Bévacizumab	FOLFOX4	Colorectal
Bevacizumab	5Fluoro-uracil -oxaliplatineFolfox 4	Colorectal
Panitumumab	-5-FU-plus-mitomycine ou semustine - 5-FU-plus-methotrexate - raltitrexed + OXaliplatine avec folfox4	Colorectal
Cétuximab	-5-FU-plus-mitomycine ou semustine - 5-FU-plus-methotrexate - raltitrexed + OXaliplatine	Colorectal
Panitumumab	-5-FU-plus-mitomycine ou semustine - 5-FU-plus-methotrexate - raltitrexed + OXaliplatine Avec Folfiri	Colorectal
regorafenib	-5-FU-plus-mitomycine ou semustine - 5-FU-plus-methotrexate - raltitrexed + OXaliplatine	Colorectal
Cétuximab	Irinotecan	Colorectal
Bévacizumab	-Cisplatine -gemcitbine	Poumon
Bévacizumab	Paclitaxel -Carboplatine	Poumon
Pertuzumab	Cyclophosphamide -Epirubicine- 5Fluorouracil	Sein
Trastuzumab	Cyclophosphamide -Epirubicine-	Sein

	5Fluorouracil	
Bévacizumab	Docetaxel	Sein
Bévacizumab	Docetaxel -carboplatine	Sein
Bévacizumab	Capecitabine	Sein
Trastuzumab	Lapatinib	Sein
Trastuzumab	Capecitabine -cisplatine	Estomac
Erlotinib	Gemcitabine	Pancreas
Ramucirumab	Paclitaxel	Oesophage

## **I.2 Critères de choix de protocoles :**

Le choix du ou des médicaments est effectué dépend d'un certain nombre de facteurs, parmi lesquels :

- Type de cancer et de son stade d'évolution.
- Localisation de la tumeur.
- L'état de santé du patient et de ses antécédents médicaux et chirurgicaux.
- L'âge.
- Les éventuels effets indésirables des traitements.
- L'avis du patient et de ses préférences.
- L'existence d'essais thérapeutiques dont le patient pourrait bénéficier.
- Les dossiers des patients, ainsi les critères mentionnés ci-dessus sont discutés en détail au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire. <sup>112</sup>

### **I.3 Réunions de concertation pluridisciplinaire :**

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé compétents de différentes disciplines, pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état. La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient.

En oncologie, la RCP s'impose pour la prise de décision concernant tous les malades et se déroule dans un établissement de santé

La concertation pluridisciplinaire dans la prise en charge initiale d'un patient atteint de cancer est un élément spécifique, garant de la qualité de la prise en charge ultérieure

L'avis de la RCP comporte la date, la proposition thérapeutique et la ou les alternatives possibles ainsi que les noms et qualifications des participants. Il est intégré dans le dossier du patient.<sup>113</sup>

# **PARTIE PRATIQUE**

## **Évaluation des protocoles utilisés pour le traitement du cancer du côlon au niveau de CAC Blida en 2020 (Place de la thérapie ciblée par rapport à la chimiothérapie).**

### **I. Introduction : Présentation du terrain d'étude :**

La wilaya de Blida est réputée pour être le point de convergence d'un nombre considérable de malades du cancer, issus de nombreuses wilayas.

Le Centre Anti Cancer est un établissement hospitalier spécialisé ; se trouve au sein du CHU Frantz Fanon Zabana Blida, d'une superficie de 18500 m<sup>2</sup>. Constitué de 4 services :

- Oncologie médicale (48 lits).
- Chirurgie oncologique (55 lits).
- Radiothérapie oncologique (62 lits).
- Hématologie (18 lits).
- Avec 05 salles opératoires et 01 unité de laboratoire.

Le CAC de Blida a pris en charge 9300 malades issus de différentes wilayas du pays durant l'année 2020, dont 1800 nouveaux cas.

### **II. Matériels et méthode :**

#### **II.1 Matériels :**

➤ **Logistique :** Cette étude a été réalisée par le biais de :

- Logiciel de gestion de stock au niveau de la pharmacie centrale.
- Logiciel de gestion de flux de patients à l'administration de service.

➤ **Population d'étude :**

La population cible est constituée d'un échantillon de 58 patients présentant un cancer de côlon ; traités par chimiothérapie ; thérapie ciblée ou par l'association des deux thérapies.

Les patients choisis ont bénéficié d'une cure au moins de traitement, sans prendre en considération l'âge ; sexe ou tout autre paramètre.

## **II.2 Méthode :**

Afin de répondre à la problématique. On a réalisé une étude rétrospective.

L'enquête s'est déroulée au sein du service oncologie et la pharmacie centrale du centre anti-cancer au niveau de l'hôpital Frantz Fanon durant 3 mois entre février et mai 2021.

Cependant, les données ont été recueillies directement auprès des pharmaciens de la pharmacie centrale et les dossiers des patients qui ont reçu leurs traitements durant l'année 2020, archivés à l'administration du même service.

## **III. Résultats et interprétation :**

### **III.1 Etude sur les protocoles utilisés pour le traitement de cancer du côlon durant l'année 2020 au niveau de CAC Blida :**

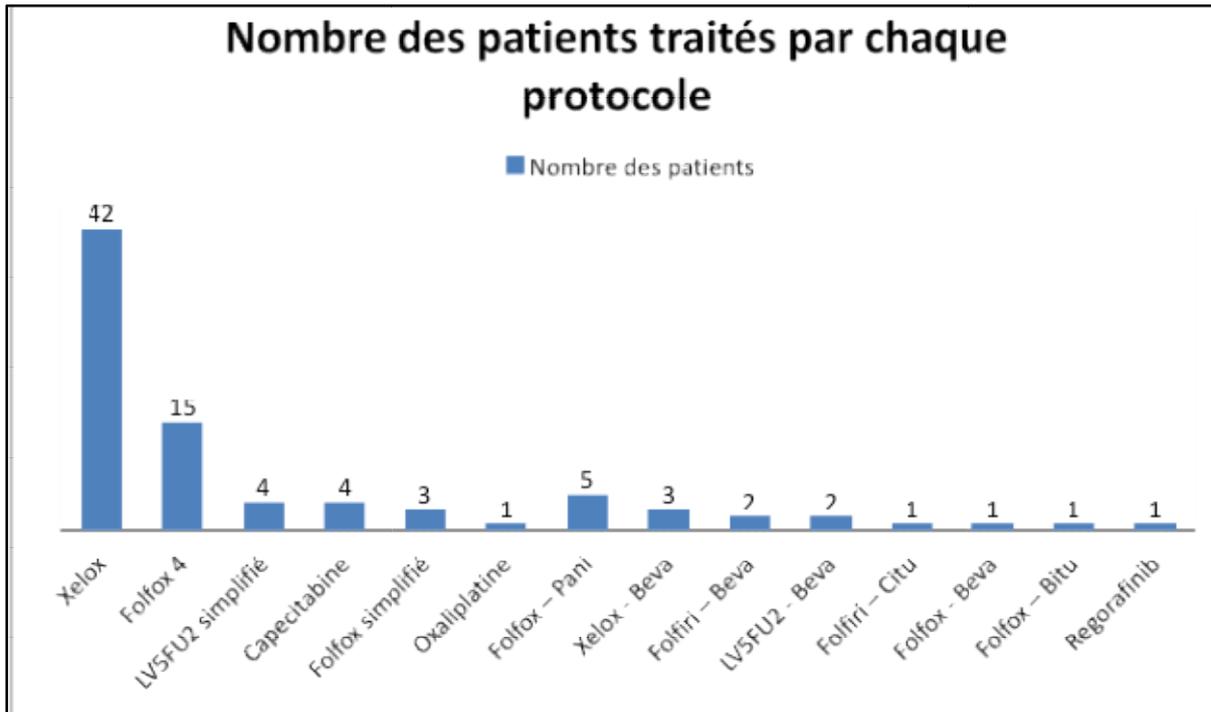
#### **III.1.1 Protocoles utilisés pour le traitement de cancer du côlon au niveau de CAC Blida :**

**Tableau 6 : Les protocoles utilisés pour le traitement de cancer du côlon au niveau de CAC Blida :**

<b>Chimiothérapie</b>	<b>Chimiothérapie + Thérapie ciblée</b>	<b>Thérapie ciblée</b>
Folfox 4 Classic	Folfiri - Cétuximab	Bévacizumab (21j)
Irino-mono (180)	Folfox 6 - Bévacizumab	Cétuximab maint.
LV5FU2 simplifié	Oxali – Panitumumab	Panitumumab
Flot j1	Xelox – Cétuximab	Regorafinib (160mg)
Folfox 4 simplifié	Capecitabine – Bévacizumab	
Folfox 6 simplifié	Folfiri – Panitumumab	
Irino-mono	Lv5fu – Cétuximab	
Xelox	Folfox – Bévacizumab	
Capecitabinexeloda (rcc)	Lv5fu2 – Bévacizumab	
Folfiri	Xiliri – Bévacizumab	
Folfox 4	Folfiri – Bévacizumab	
Folfox 7 simplifié	Folfox – Panitumumab	
Capecitabinexeloda	Folfox 4 – Cétuximab	
LV5FU2 classic	Irino – Bévacizumab	
Oxali mono	Xelox – Bévacizumab	
Xiliri	Folfiri - Cétuximab	

**III.1.2 Classement des protocoles selon le nombre des patients traités durant l'année 2020 : 58 patients :****Tableau 7 : Classement des protocoles selon le nombre des patients traité durant l'année 2020 : 58 patients :**

<b>Protocoles</b>	<b>Nombre de patients</b>
Xelox	42
Folfox 4	15
Folfox simplifié	3
LV5FU2 simplifié	4
Capecitabine	4
Folfox – Panitumumab	5
Xelox– Bévacicumab	3
Folfiri – Cétuximab	1
Regorafinib	1
Folfox – Bévacicumab	1
Folfox – Cétuximab	1
Folfiri – Bévacicumab	2
LV5FU2 – Bévacicumab	2
Oxaliplatine	1



**Figure 19 : Le nombre des patients du cancer du côlon traités par chaque protocole durant l'année 2020 au niveau du CAC Frantz Fanon Blida.**

**Interprétation :**

Le graphe ci-dessus représente tous les protocoles de traitement du cancer du côlon durant l'année 2020 au niveau de CAC Blida, classé selon le nombre des patients traités par chaque protocole.

On constate tout d'abord que ceux de chimiothérapie seule sont plus utilisés que les protocoles associant la chimiothérapie à la thérapie ciblée.

Ensuite les chiffres nous montrent que le protocole Xelox est utilisé pour la plupart des patients (42 cas) avec le Folfox; et pour les protocoles combinés chimiothérapie + thérapie ciblée c'est le protocole Folfox- Panitumumab qui est le plus utilisé.

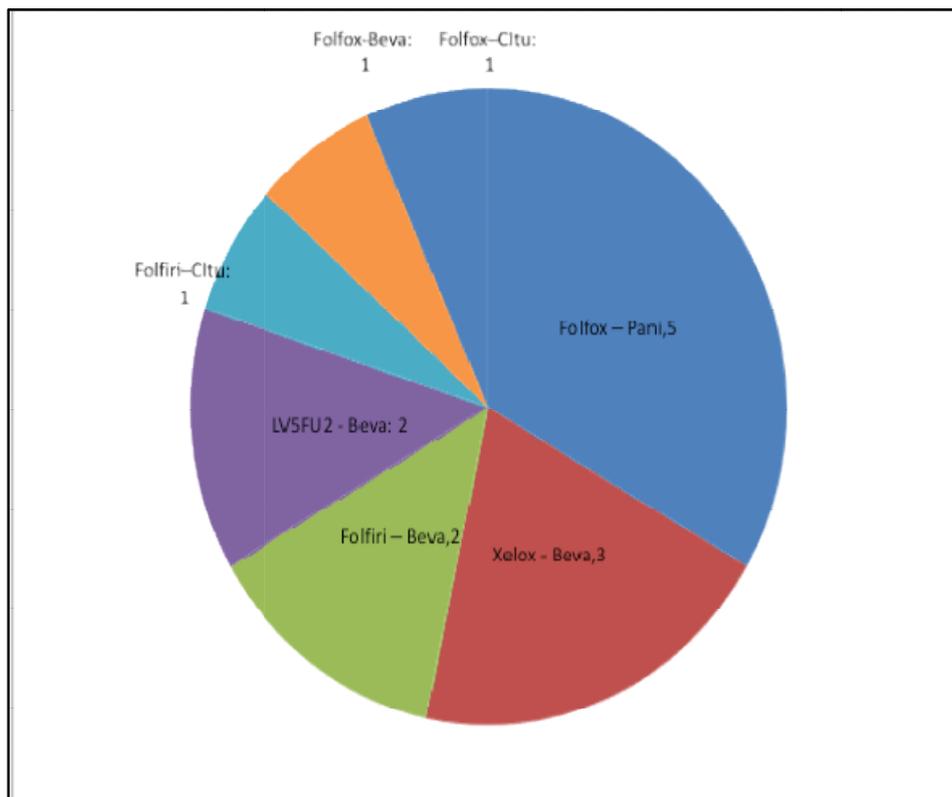
Enfin, on peut voir que les autres protocoles sont moins utilisés, et la thérapie ciblée seule a été utilisée pour un seul patient.

Le graphique nous montre donc que l'utilisation des protocoles de la thérapie ciblée est loin d'être comparable à celle des protocoles de la chimiothérapie.

**III.1.3 Classement des protocoles d'association thérapie ciblée + chimiothérapie selon l'utilisation en 2020 :**

**Tableau 8 : Classement des protocoles d'association thérapie ciblée + chimiothérapie:**

Folfox – Panitumumab	5
Xelox – Bévacizumab	3
Folfiri – Bévacizumab	2
LV5FU2 – Bévacizumab	2
Folfiri – Cétuximab	1
Folfox – Bévacizumab	1
Folfox – Bévacizumab	1



**Figure 20 : Classement des protocoles d'association thérapie ciblée + chimiothérapie du cancer du côlon durant l'année 2020 au niveau du CAC Frantz Fanon Blida.**

**Interprétation :**

Le graphique représente l'emploi des protocoles de thérapie ciblée + chimiothérapie utilisé en 2020 au niveau de CAC Blida pour le traitement du cancer du côlon.

On constate que les protocoles d'association thérapie ciblée / chimiothérapie sont de faible utilisation dont 3 protocoles ont été effectués qu'une seule fois durant l'an dernier.

Quant au protocole Folfox – Panitumumab, son utilisation était plus importante par rapport aux autres protocoles figurés dans le tableau ci-dessus qui se distingue par une utilisation légèrement plus importante.

**III.1.4 Utilisation de plusieurs protocoles pour le même patient :**

En 2020, au niveau de CAC Blida : 58 patients souffrant du cancer de côlon ont été traités au service d'oncologie ; 37 patients d'entre eux sont traités par un seul protocole.

Pour les autres 21 patients sont traités par plusieurs protocoles, la combinaison des protocoles a été comme le suit :

**Tableau 9 : Classement des patients traités par plusieurs protocoles :**

<b>combinaison des protocoles :</b>	<b>Nombre des patients :</b>
Xelox / Folfox 4	7
Xelox / Folfox simple	2
Folfox / LV5FU2	2
LV5FU2 simple/ Folfiri-beva/ LV5FU2- Bévacizumab	1
Xelox / Folfox - Panitumumab	1
Xelox / Folfox - Panitumumab / Folfox4	1
Xelox / Folfiri - Cétuximab	1
Xelox/Xelox- Bévacizumab / Regorafinib	1
Xelox / Folfox / Folfox – Bévacizumab / LV5FU2- Bévacizumab	1
Xelox / Folfox-citu/ Folfiri- Bévacizumab	1
Xelox / Xelox - Bévacizumab	1
Xelox / Capecitabine	1
Folfox 4 / Folfox – Panitumumab	1

On observe une combinaison fréquemment utilisés qui est (Xelox-Folfox4) pour 7 patients sur 58 ;

Les combinaisons d'un protocole de chimiothérapie et un protocole de chimiothérapie+thérapie ciblée sont utilisés dans 09 cas sur 58.

Les 37 autres patients sont traités par un seul protocole.

III.1.5 Utilisation des protocoles de traitement de cancer de colon selon le sexe des patients :

Tableau 10 : Classification des protocoles de traitement du cancer du côlon selon le sexe des patients :

Protocoles :	Homme (43)	Femme (42)
Xelox	27	15
Folfox 4	3	12
LV5FU2 simplifié	1	3
Capecitabine	2	2
Folfox simplifié	3	0
Oxaliplatine	1	0
Folfox – Panitumumab	3	2
Xelox - Bévacicumab	2	1
Folfiri – Bévacicumab	0	2
LV5FU2 – Bévacicumab	0	2
Folfiri – Cétuximab	0	1
Folfox – Bévacicumab	0	1
Folfox – Cétuximab	0	1
Regorafinib	1	0

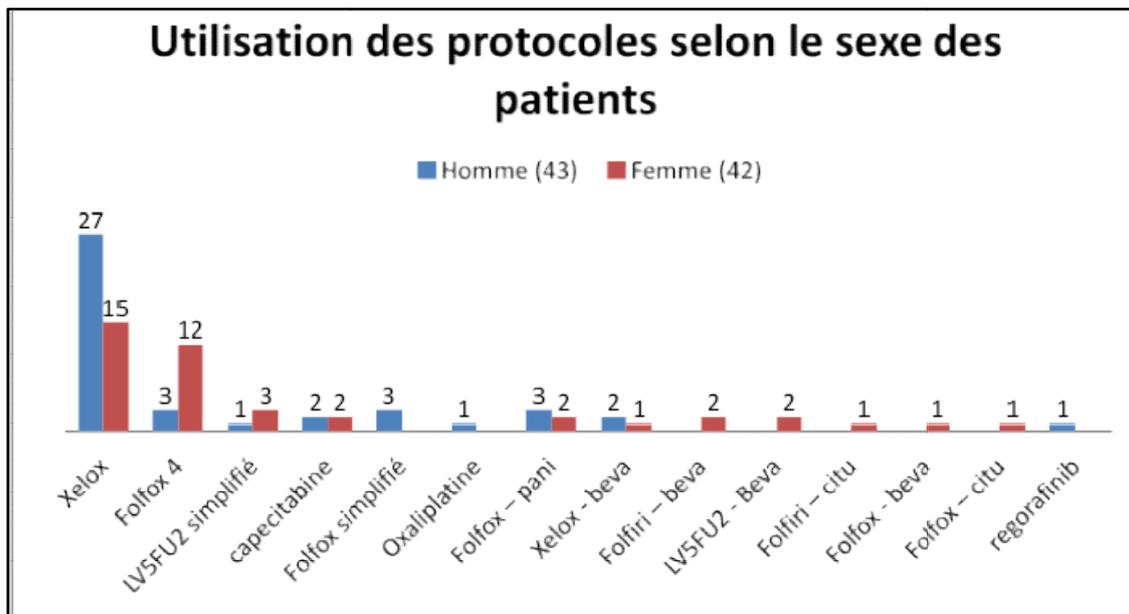


Figure 21 : Classification des protocoles de traitement du cancer du côlon selon le sexe des patients.

**Interprétation :**

Le graphique représente l'utilisation de chaque protocole selon le sexe des patients.

D'abord le protocole le plus utilisé pour les hommes c'est le Xelox (27 cas contre 15) ; et pour les femmes c'est le Folfox 4 (12 cas contre 03), on constate aussi une utilisation rapprochée des autres protocoles de chimiothérapie pour les deux sexes.

Pour les protocoles chimiothérapie + thérapie ciblée sont plus utilisés chez les femmes (10 cas) que chez les hommes (05 cas).

Donc, on peut conclure que le choix de protocole est en relation avec le sexe du patient.

**III.1.6 Utilisation des protocoles selon l'âge des patients :**

**Tableau 11 : Classification des protocoles du traitement du cancer du côlon selon l'âge :**

	<b>30-40 ans (06 patients)</b>	<b>40-50 ans (10 patients)</b>	<b>50-60 ans (22 patients)</b>	<b>60-70 ans (24 patients)</b>	<b>plus de 70 ans(23 patients)</b>
<b>Xelox</b>	2	4	13	16	7
<b>Folfox 4</b>	2	1	4	4	4
<b>LV5FU2 simplifié</b>	0	0	0	0	4
<b>Capecitabine</b>	0	1	0	3	0
<b>Folfox simplifié</b>	0	2	1	0	0
<b>Oxaliplatine</b>	0	0	0	0	1
<b>Folfox – Panitumuma b</b>	2	0	1	0	2
<b>Xelox – Bévacizumab</b>	0	1	1	1	0
<b>Folfiri – Bévacizumab</b>	0	0	0	0	2
<b>LV5FU2 – Bévacizumab</b>	0	0	1	0	1
<b>Folfiri – Cétuximab</b>	0	0	0	0	1
<b>Folfox – Bévacizumab</b>	0	0	1	0	0
<b>Folfox – Cétuximab</b>	0	0	0	0	1
<b>Regorafinib</b>	0	1	0	0	0

**Interprétation :**

D'abord, on constate que la majorité des patients ont plus de 50 ans, pour les patients de moins de 50 ans les protocoles Xelox et Folfox 4 sont les plus utilisés avec d'autres protocoles.

De plus, on voit que pour les patients entre 50 ans et 70 ans c'est toujours le protocole Xelox qui est le plus utilisé avec le Folfox 4.

Enfin pour les patients de plus de 70 ans, on voit une diversité de protocoles utilisés (9 protocoles différents).

Pour les protocoles de chimiothérapie + thérapie ciblée sont utilisés le plus chez les patients de plus de 70 ans (7 cas).

On conclut alors que l'âge est un critère très important dans le choix de protocole pour le traitement d'un cancer.

**III.1.7 Protocoles associant la thérapie ciblée à la chimiothérapie :**

**III.1.7.1 Description des protocoles :**

1/Protocole : FOLFOX-BEVACIZUMAB:

Durée d'une cure : 2 jours ; intervalle entre 2 cures : 2 semaines (J1=J15)

**J1**

- Bévacizumab AVASTIN® : 5 mg/kg en perfusion IV.
- Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- Acide folinique : 200 mg/m<sup>2</sup>. en perfusion IV.
- 5-Fluoro-uracile « bolus » : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- 5-Fluoro-uracile « infusio

**J2**

- Acide folinique : 200 mg/m<sup>2</sup> : 2en perfusion IV.
- 5-Fluoro-uracile « bolus » : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- 5-Fluoro-uracile « infusio

2/ Protocole FOLFIRI-BEVACIZUMAB:

Durée d'une cure : 2 jours ; intervalle entre 2 cures : 2 semaines (J1=J15)

**J1**

- Bévacicumab AVASTIN® : 5 mg/kg en perfusion IV.
- Irinotécan CAMPTO® : 180 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- 5-Fluoro-uracile « bolus » : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- 5-Fluoro-uracile « infusio

**J2**

- 5-Fluoro-uracile « infusio

3/Protocole FOLFIRI-CETUXIMAB :

• Durée d'une cure : 08 jours ; intervalle entre 2 cures : 2 semaines (J1=J15)

**J1**

- Cétuximab ERBITUX ® 400 mg/m<sup>2</sup>.
- irinotécan CAMPTO ® : 180 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV de 90 min.
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- 5-Fluoro-uracile « bolus » : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- 5-Fluoro-uracile « infusio
- 5-Fluoro-uracile « infusio

**J8**

- Cétuximab ERBITUX ® : 250 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV»)

4/ Protocol FOLFOX –PANITUMUMAB :

- Durée d'une cure : 02 jours ; intervalle entre 02 cures : 02 semaines (J1=J15)

**J1**

- Panitumumab VECTIBIX ® 6 mg/kg
- Oxaliplatine : 80 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup>: 200 mg/m<sup>2</sup>
- 5-Fluoro-uracile: 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV
- 5-Fluoro-uracile : 1200 mg/m<sup>2</sup> en infusion IV

**J2**

- 5-Fluoro-uracile : 1200 mg/m<sup>2</sup> en infusion IV continue de 24h

5/Protocole XELOX- BEVACIZUMAB:

- Durée d'une cure : 01 jour ; intervalle entre 2 cures : 3 semaines (J1=J22)

**J1**

- Bévacizumab AVASTIN® : 5 mg/kg en perfusion IV
- Oxaliplatine ELOXATINE® : 130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV
- Capécitabine XELODA® : 1000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir (soit 2000 mg/m<sup>2</sup>/j)  
par voie orale

6/Protocole FOLFOX-CETUXIMAB :

Durée d'une cure : 08 jours ; intervalle entre 02 cures : 02 semaines (J1=J15)

**J1**

- Cétuximab ERBITUX ® 400 mg/m<sup>2</sup>.
- Oxaliplatine ELOXATINE ® : 85 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- 5-Fluoro-uracile « bolus » : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.
- 5-Fluoro-uracile « infusionnel»: 1200 mg/m<sup>2</sup> en infusion IV.

**J8**

- 5-Fluoro-uracile « infusionnel»: 1200 mg/m<sup>2</sup> en infusion IV.
- Cétuximab ERBITUX ® : 250 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV.

7/Protocole LV5FU2-BEVACIZUMAB :

Durée d'une cure : 02 jours ; intervalle entre 02 cures : 02 semaines (J1=J15)

**J1**

- Bévacizumab AVASTIN® 5mg/kg-J1 .
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV
- 5-Fluoro-uracile « bolus » : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV
- 5-Fluoro-uracile « infusionnel»: 1200 mg/m<sup>2</sup> en infusion IV

**J2**

- 5-Fluoro-uracile « infusionnel»: 1200 mg/m<sup>2</sup> en infusion IV continue de 24h.

Le terme **bolus** ou bol désigne une dose de médicament ou de produit de contraste que l'on doit administrer au complet d'un seul coup, généralement par injection intraveineuse. <sup>113</sup>

## III.2 Evaluation de la distribution et du coût des molécules utilisés pour le traitement du cancer en 2020 :

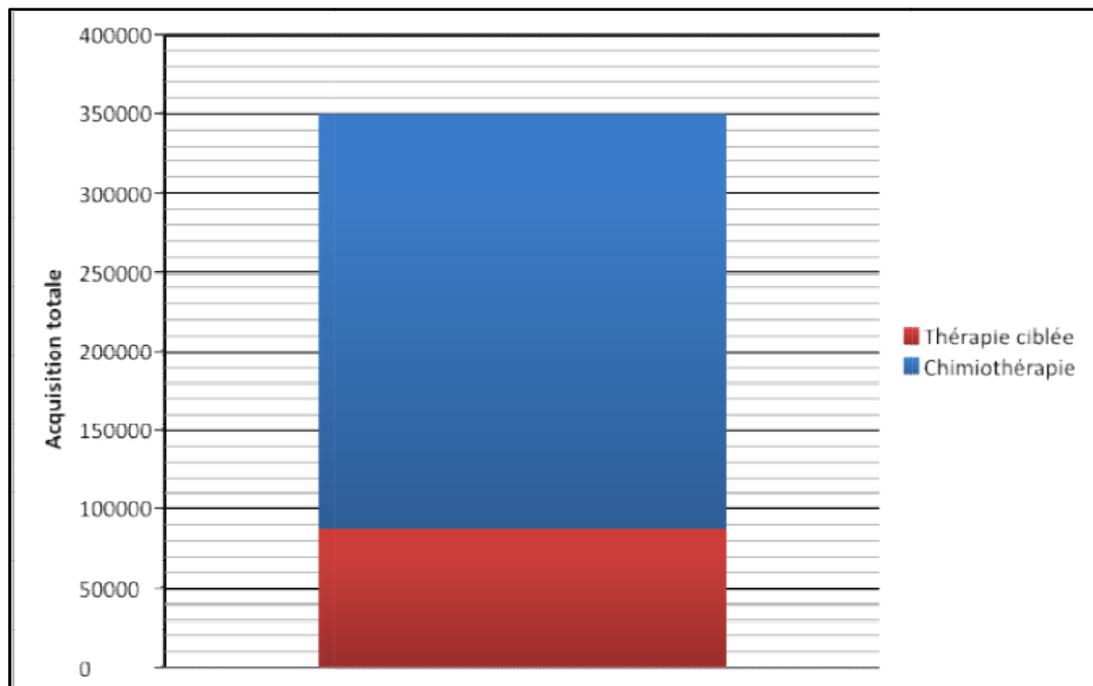
### III.2.1 Evaluation de la distribution :

#### III.2.1.1 La distribution totale durant l'année 2020 :

Selon l'étude réalisée, plus de 340 mille unités de chimiothérapies et thérapie ciblée ont été consommées durant l'année 2020.

**Tableau 12 : Acquisition totale en unité durant l'année 2020 :**

Chimiothérapie	Thérapie ciblée	Distribution totale
262963	87026	349989

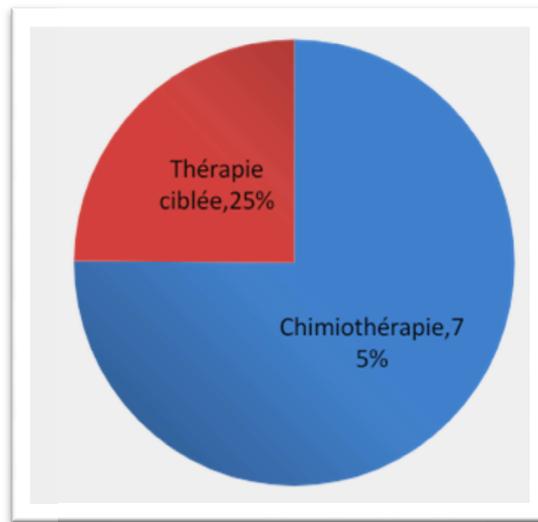


**Figure 22 : Acquisition totale en unité durant l'année 2020.**

#### **Interprétation :**

On constate une importante acquisition de la chimiothérapie durant l'année 2020 malgré sa forte toxicité, les divers effets secondaires qu'elles engendrent, elle fait toujours partie des traitements standards des cancers, ses protocoles sont généralement à plusieurs cures contrairement à la thérapie ciblée.

- **Evaluation de la distribution en pourcentage :**



**Figure 23 : La distribution annuelle de la thérapie ciblée et chimiothérapie en pourcentage.**

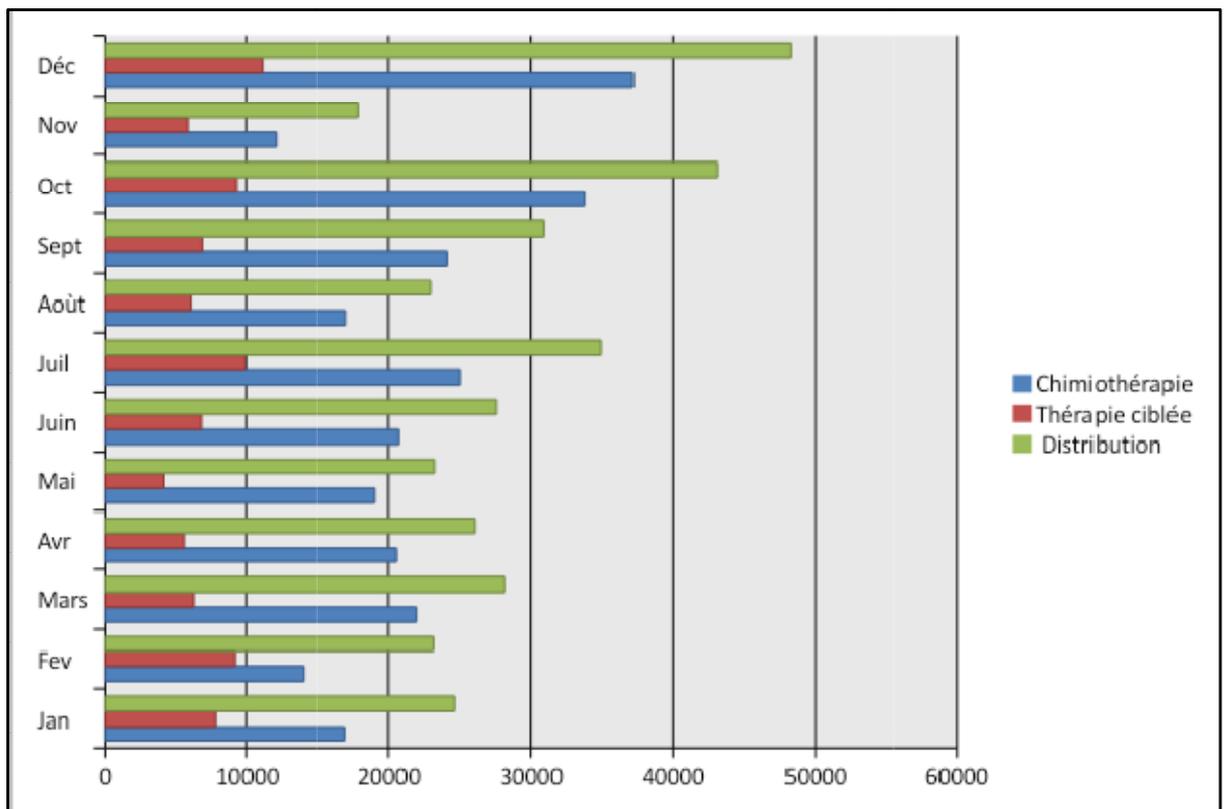
La thérapie ciblée représente **25 %** de la quantité distribuée vers **75%** de celle de la chimiothérapie.

La distribution par mois :

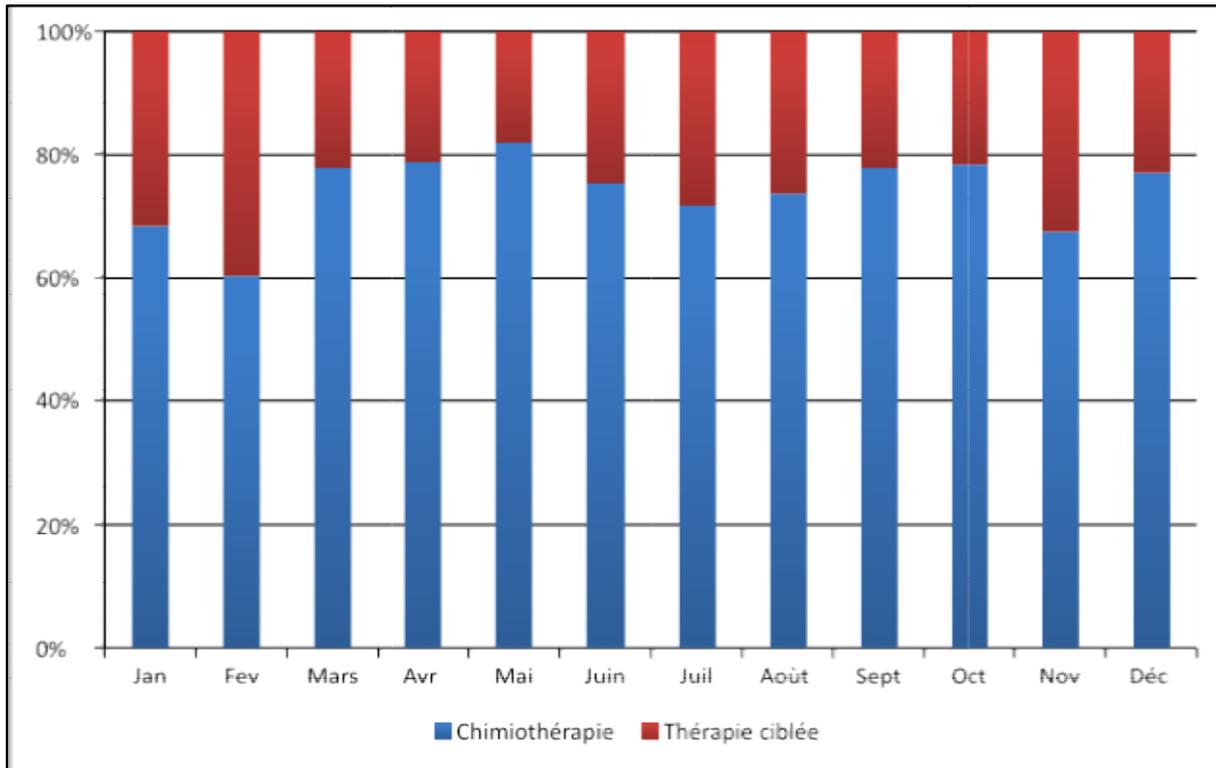
Selon les données obtenues de la pharmacie centrale du CAC, la distribution de la chimiothérapie et de celle de thérapie ciblée est récapitulée dans le tableau suivant :

**Tableau 13 : Distribution des molécules de chimiothérapie comparées à celle de la thérapie ciblée par la pharmacie centrale du CAC :**

Mois	Jan	fév	Mar	avril	mai	juin	juill	aout	sept	oct	nov	déc
<b>Chimiothérapie</b>	16903	14046	21948	20632	19080	20848	25134	16958	24196	33855	37269	250869
<b>Thérapie ciblée</b>	7682	9018	6158	5437	4101	6603	9732	5943	6719	9138	10862	81437
<b>Quantité totale</b>	24585	23064	28106	26069	23181	27451	34866	22901	30915	42993	48131	332306



**Figure 24 : La distribution de la thérapie ciblée et chimiothérapie par rapport à la quantité totale distribuée par mois.**



**Figure 25 : La distribution totale en pourcentage par mois.**

### **III.2.1.2 La distribution hebdomadaire par molécule :**

Les tableaux ci-dessous donnent une vision globale de l'acquisition et la disponibilité des molécules chimiothérapie /thérapie ciblée durant l'année 2020 au niveau de la pharmacie centrale du centre anti-cancéreux à l'hôpital Frantz Fanon Blida , utilisées pour la prise en charge des patients de tout âge , diagnostiqués par différents types et stades de cancers ; métastatiques ou pas .

• **Chimiothérapie :**

**Tableau 14 : Distribution des protocole de chimiothérapie par mois :**

<b>DCI</b>	JAN	FEV	MAR	AVR	MAI	JUI	JUIL	Aout	SEPT	OCT	NOV	DEC	<b>Distribution</b>
Capecitabine	9640	7200	15100	15300	14200	14400	18000	11800	19000	25200	7400	26900	<b>184140</b>
Fluoro uracile	1630	1950	3060	2500	1500	1540	1950	1750	750	2000	1200	3570	<b>23400</b>
Docétaxel	480	960	800	480	480	640	490	280	640	606	280	480	<b>6616</b>
Gemcitabine	550	580	340	340	240	530	580	410	550	825	240	850	<b>6035</b>
Temozolomide	300	425	50	250	400	400	350	400	250	750	470	1050	<b>5095</b>
Oxaliplatine	568	290	158	374	320	448	384	218	574	524	308	582	<b>4748</b>
Cyclophosphamide	190	560	480	270	360	440	520	330	290	720	130	400	<b>4690</b>
Carboplatine		310	380	240	120	470	320	290	282	526	280	512	<b>4190</b>
Ifosfamide	500	120	240	240	340	360	480	150	380	480	290	520	<b>4100</b>
Vinorelbine	797	320	320	157	320	80	240	480	0	560	160	637	<b>4071</b>

Doxorubicine	170	200	150	0	320	470	320	230	170	390	230	370	3020
Irinotecan	450	450	200	0	150	350	200	180	250	216	200	338	2984
Epirubicine	226	220	100	41	0	120	370	195	430	376	265	306	2649
Paclitaxel	120	341	360	140	100	150	400	0	160	227	70	110	2178
Cisplatine	372	0	80	170	110	120	280	120	140	170	299	152	2013
Pemetrexed	40	70	40	40	60	100	90	35	80	90	60	80	785
Mitomycine	0	0	0	50	0	100	50	30	150	50	0	222	652
Vincristine	130	0	40	0	60	90	70	0	0	80	30	90	590
Dacarbazine	180	0	0	0	0	0	30	30	50	30	50	30	400
Vinorelbine	20	20	40	0	0	0	10	0	20	30	70	30	240
Actinomycine D	50	20	0	30	0	30	0	0	0	0	0	0	130
Methotrexate	0	10	10	10	0	10	0	0	20	0	20	20	100

Cytarabine	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	20	50
Cabazitaxel	10	0	0	0	0	0	0	0	10	5	19	0	44
Vinblastine	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	0	43
Distribution totale	<b>16903</b>	<b>14046</b>	<b>21948</b>	<b>20632</b>	<b>19080</b>	<b>20848</b>	<b>25134</b>	<b>16958</b>	<b>24196</b>	<b>33855</b>	<b>12094</b>	<b>37269</b>	<b>262963</b>

**Interprétation :**

Durant une année, la pharmacie centrale du CAC a distribué plus de 262900 unités de chimiothérapies de différentes formes galéniques et posologies appartenant à plusieurs classes. 25 types de molécules étaient disponibles à la pharmacie centrale, la **capécitabine** sous forme de comprimés de **55 mg**, un médicament anticancéreux utilisé pour le traitement du cancer du côlon et du sein (les cancers les plus enregistrés en Algérie).

La distribution de cette quantité importante est expliquée par le faible dosage des comprimés disponible par rapport à la posologie, nécessaire pour effectuer une cure.

Exemple : 66 unités pour une cure du protocole XELOX-BEVACIZUMAB.

**Fluoro-Uracile**, utilisé dans tous les protocoles chimiothérapie -thérapie ciblée appliqués pour le traitement du cancer du côlon métastatique ; disponible sous forme de solution injectable de **250 mg**, **500 mg** et **1000 mg**, fait partie des chimiothérapies les plus distribués avec Gemcitabine et **Docétaxel**.

- **Thérapie ciblée :**

**Tableau 15 : Distribution des protocoles des thérapies ciblées par mois :**

<b>DCI</b>	<b>JAN</b>	<b>FEV</b>	<b>MAR</b>	<b>AVR</b>	<b>MAI</b>	<b>JUIN</b>	<b>JUL</b>	<b>AOUT</b>	<b>SEP</b>	<b>OCT</b>	<b>NOV</b>	<b>DEC</b>	<b>Distribution</b>
Lapatinib	2610	2730	2800	1750	1750	2450	3850	1750	2100	3150	1400	2520	<b>28860</b>
Imatinib	2190	2520	600	1200	600	600	1320	1500	1020	1290	360	2820	<b>16020</b>
Everolimus	97	750	1302	0	300	900	1200	600	300	1080	690	1200	<b>8419</b>
Regorafenib	560	868	560	504	420	840	420	1008	1176	336	672	420	<b>7784</b>
Trastuzumab	490	580	360	595	411	595	620	435	648	485	585	565	<b>6369</b>
Pazopanib	450	780	150	360	150	300	810	0	180	540	490	930	<b>5140</b>
Sorafenib	600	60	0	0	0	0	630	0	420	1140	480	1507	<b>4837</b>
Sunitinib	270	210	0	360	90	180	310	180	210	270	660	150	<b>2890</b>
Gefitinib	120	150	180	360	180	300	180	180	300	360	0	300	<b>2610</b>

Bévacizumab	105	200	100	160	90	180	125	140	235	265	100	335	2035
Cetuximab	90	40	66	60	50	30	60	100	100	80	100	85	861
Nimotuzumab	0	20	40	68	0	88	40	40	20	48	52	0	416
Rituximab	70	0	0	20	30	30	102	10	10	70	44	30	416
Panitumumab	30	80	0	0	0	30	25	0	0	24	0	0	189
Erlotinib	0	30	0	0	30	80	40	0	0	0	0	0	180
Distribution totale	7682	9018	6158	5437	4101	6603	9732	5943	6719	9138	5633	10862	<b>87026</b>

Quinze types de molécules de thérapie ciblées seulement étaient disponibles en 2020 , classées dans le tableau ci-dessus par ordre décroissant de la quantité distribuée ; cette dernière est relativement faible par rapport à celle de la chimiothérapie , cela peut être expliqué par son coût excessif .

### III.3 Evaluation du coût :

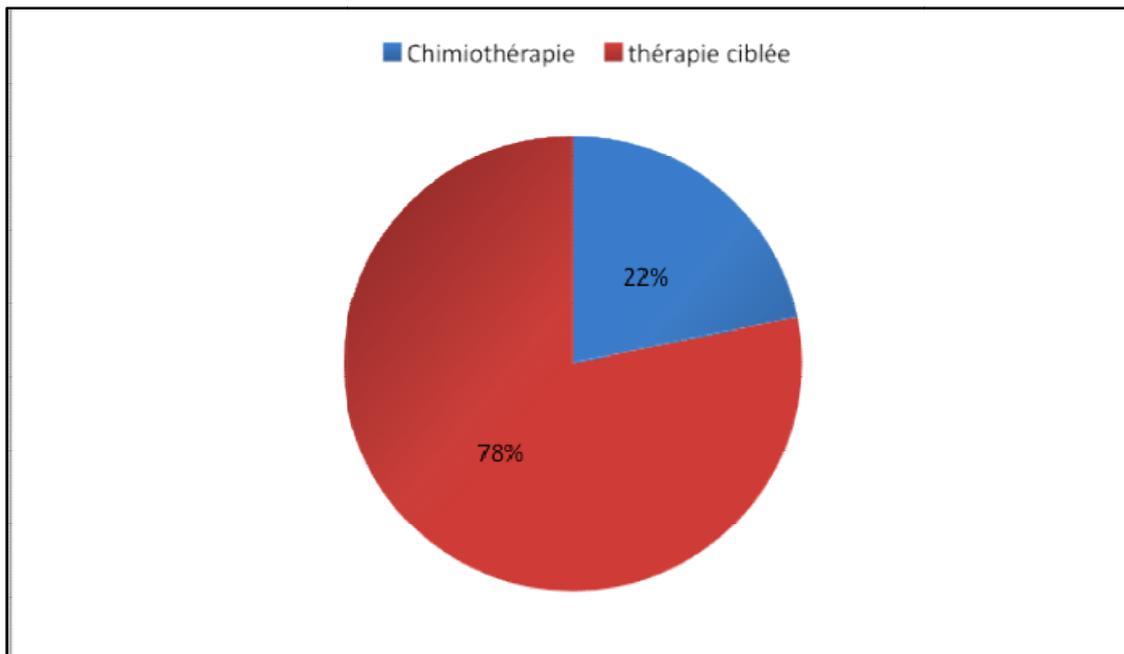
Le calcul du coût réalisé concerne le coût d'acquisition des différentes molécules utilisées uniquement sans celui du traitement adjuvant (corticoïde, anti-émétique..), des vecteurs (sérum salé 9%, sérum glucosé 5%) ni du matériel consommable nécessaire pour la réalisation de la cure.

**III.3.1 Coût d'acquisition totale :**

**Tableau 16 : Coût d'acquisition de la thérapie ciblée et la chimiothérapie au niveau du CAC Frantz Fanon Blida :**

Molécule	Coût
Chimiothérapie	<b>252 426 630,00 DZD</b>
thérapie ciblée	<b>906 669 374,00 DZD</b>
CoûtTotal	<b>1 159 096 004,00 DZD</b>

Malgré la faible quantité de la thérapie ciblée, son coût d'acquisition est d'environ 906 million de dinar. Par ailleurs, la chimiothérapie a valu 252 million de dinar en 2020.



**Figure 26 : Coût d'acquisition de la thérapie ciblée et de la chimiothérapie.**

Le coût de la thérapie ciblée est très élevé par rapport à celui de la chimiothérapie ; en tenant compte la quantité distribuée : **87.000** unités représentent **78%** du coût thérapie ciblée - chimiothérapie

Par contre, les unités de chimiothérapies sont plus de **350 mille** molécules pour seulement **22%** du coût d'acquisition totale.

**III.3.2 Coût d'acquisition par molécule :**

**a. Chimiothérapie :**

**Tableau 17 : Le coût d'acquisition des molécules de chimiothérapie en 2020 :**

Molécule	Coût	Molécule	Coût
Vinorelbine	37 415 523,00 DZD	Fluoro Uracile	5 984 716,00 DZD
Vincristine	169 238,00 DZD	Epirubicine	5 880 006,00 DZD
Vinblastine	66 408,00 DZD	Doxorubicine	2 866 895,00 DZD
Vinorelbine	659 206,00 DZD	Docétaxel	25 617 143,00 DZD
Temozolomide	23 886 958,00 DZD	Dacarbazine	395 061,00 DZD
Pemetrexed	51 343 517,00 DZD	Cytarabine	43 724,00 DZD
Paclitaxel	19 920 249,00 DZD	Cyclophosphamide	1 280 295,00 DZD
Oxaliplatine	16 255 556,00 DZD	Cisplatine	1 071 620,00 DZD
Mitomycine	1 497 774,00 DZD	Carboplatine	8 434 981,00 DZD
Methotrexate	31 186,00 DZD	Capecitabine	23 116 443,00 DZD
Irinotecan	6 367 081,00 DZD	Cabazitaxel	4 844 178,00 DZD
Ifosfamide	6 898 312,00 DZD	Actinomycine	300 527,00 DZD
Gemcitabine	8 080 033,00 DZD	<b>Coût total</b>	<b>252 426 630,00 DZD</b>

**b. Thérapie ciblée**

**Tableau 18 : Le coût d'acquisition des molécules de chimiothérapie en 2020 :**

<b>Molécule</b>	<b>Coût</b>
Nimotuzumab	98 098 000,00 DZD
Everolimus	93 937 937,00 DZD
Imatinib	6 185 800,00 DZD
Cetuximab	55 784 485,00 DZD
Lapatinib	52 056 129,00 DZD
Erlotinib	361 432,00 DZD
Rituximab	30 437 443,00 DZD
Bévacizumab	283 327 114,00 DZD
Panitumumab	26 613 512,00 DZD
Regorafenib	23 222 703,00 DZD
Trastuzumab	177 244 505,00 DZD
Sorafenib	16 988 444,00 DZD
Pazopanib	16 038 782,00 DZD
Sunitinib	15 228 503,00 DZD
Gefitinib	11 144 585,00 DZD
<b>Coût total</b>	<b>906 669 374,00 DZD</b>

**III.3.3 Evaluation du coût des protocoles (chimiothérapie +thérapie ciblée) utilisés pour le traitement du cancer du côlon :**

**III.3.3.1 Doses nécessaires pour chaque protocole :**

**Tableau 19 : Doses nécessaires pour chaque protocole :**

	<b>5FU Mg/m2</b>	<b>Oxali Mg/m2</b>	<b>Irino Mg/m2</b>	<b>Capitane Mg/m2</b>	<b>Beva mg/kg</b>	<b>Cetu Mg/m2</b>	<b>Pani mg/kg</b>
FOLFOX Bévacizuma b	2800	85	-----	-----	5	-----	-----
FOLFIRI Bévacizuma b	2800	-----	180	-----	5	-----	-----
Folfiri- Cétuximab	2800	-----	180	-----	-----	900	-----
Folfox- Panitumum ab	2800	80	-----	-----	-----	-----	6
Xelox- Bévacizuma b	-----	130	----- -	2000	5	-----	----- -
Folfox- Cétuximab	2800	85	-----	-----	----- -	900	-----
LV5FU2- Bévacizuma b	2400	-----	-----	-----	5	-----	-----

Tous les calculs ont été faits sur une même donnée de poids et de surface corporelle : **poids = 75kg, SC = 1.8m<sup>2</sup>** : on a pris une surface corporelle moyenne de 1.8 m<sup>2</sup> vue que la surface corporelle de la plupart des patients est située entre 1.6m<sup>2</sup> et 2m<sup>2</sup>.

III.3.3.2 Evaluation par protocole :

a) **Protocole Bévacizumab-FOLFOX :**

**Tableau 20 : Protocole Bevacizumab-FOLFOX :**

Molécules	Prix unitaire en DA	Mg / unité	Posologie	Nombre d'unités administrées	Coût d'acquisition (DA) /cure
<b>Bévacizumab</b>	139227,08	400 mg	05mg/kg	01 unité	<b>139227,08</b>
<b>Oxaliplatine</b>	2186.21	100 mg	85mg /m2	01 unité	<b>3324.5</b>
	1138.29	50 mg		01 unité	
<b>5fluo-uracil</b>	243.05	500 mg	2800mg / m <sup>2</sup>	2 unités	<b>2200.16</b>
	167.10	250 mg		01 unité	
	386.74	1g		04unités	

b) **Protocole Bévacizumab-FOLFIRI :**

**Tableau 21 : Protocole Bévacizumab-FOLFIRI :**

Molécules	Prix unitaire en DA	Mg / unité	Posologie	Nombre d'unités administrées	Coût d'acquisition (DA) /cure
<b>Bevacizumab</b>	139227,08	400 mg	05mg/kg	01 unité	<b>139227,08</b>
<b>Irinotecan</b>	2133.74	100 mg	180mg /m <sup>2</sup>	04 unités	<b>8534.96</b>
<b>5fluoro-uracil</b>	243.05	500 mg	400mg / m <sup>2</sup>	2 unités	<b>2200.16</b>
	167.10	250 mg		01 unité	
	386.74	1g		04unités	

c) **Protocole Cétuximab-FOLFIRI:**

**Tableau 22 : Protocole Cétuximab-FOLFIRI :**

<b>Molécules</b>	<b>Prix unitaire en DA</b>	<b>Mg / unité</b>	<b>Posologie</b>	<b>Nombre d'unités administrées</b>	<b>Coût d'acquisition (DA) /cure</b>
<b>Cetuximab</b>	114818,54	500 mg	900mg/m <sup>2</sup>	03unités	<b>923715,78</b>
	24135,84	5mg		24unités	
<b>Irinotecan</b>	2133.74	100 mg	180mg /m <sup>2</sup>	04 unités	<b>8534.96</b>
<b>5fluoro-uracil</b>	243.05	500 mg	400mg / m <sup>2</sup>	2 unités	<b>2200.16</b>
	167.10	250 mg		01 unité	
	386.74	1g		04unités	

**d) Protocole Panitumumab-FOLFOX :**

**Tableau 23 : Protocole Panitumumab-FOLFOX :**

Molécules	Prix unitaire en DA	Mg / unité	Posologie	Nombre d'unités administrées	Coût d'acquisition (DA) /cure
<b>Panitumumab</b>	191521,41	400 mg	06mg/kg	01 unité	328094,85
	45524,48	20mg		03 unités	
<b>Oxaliplatine</b>	2186.21	100 mg	80mg /m <sup>2</sup>	01 unité	3324.5
	1138.29	50 mg		01 unité	
<b>5fluoro-uracil</b>	243.05	500 mg	2800mg / m <sup>2</sup>	2 unités	2200.16
	167.10	250 mg		01 unité	
	386.74	1g		04unités	

**e) Protocole Bévacizumab-xelox:**

**Tableau 24 : Protocole Bévacizumab-XELOX :**

Molécules	Prix unitaire en DA	Mg / unité	Posologie	Nombre d'unités administrées	Coût d'acquisition (DA) /cure
<b>Bévacizumab</b>	139227,08	400 mg	05mg/kg	01 unité	139227,08
<b>Oxaliplatine</b>	2186.21	100 mg	130mg /m <sup>2</sup>	02 unités	5510,71
	1138.29	50 mg		01 unité	
<b>Capécitabine</b>	125.53	55mg	2000mg/m <sup>2</sup>	66unités	8284,98

**f) Protocole Cétuximab -FOLFOX**

**Tableau 25 : Protocole Cétuximab – FOLFOX :**

<b>Molécules</b>	<b>Prix unitaire en DA</b>	<b>Mg / unité</b>	<b>Posologie</b>	<b>Nombre d'unités administrées</b>	<b>Coût d'acquisition (DA) /cure</b>
<b>Cetuximab</b>	114818,54	500 mg	900mg/m <sup>2</sup>	03unités	<b>923715,78</b>
	24135,84	5mg		24unités	
<b>Oxaliplatine</b>	2186.21	100 mg	85mg /m <sup>2</sup>	01 unité	<b>3324.5</b>
	1138.29	50 mg		01 unité	
<b>5fluoro-uracil</b>	243.05	500 mg	2800mg / m <sup>2</sup>	2 unités	<b>2200.16</b>
	167.10	250 mg		01 unité	
	386.74	1g		04unités	

**g) Protocole LV5FU2-BEVACIZUMAB :**

**Tableau 26 : Protocole LV5FU2-BEVACIZUMAB :**

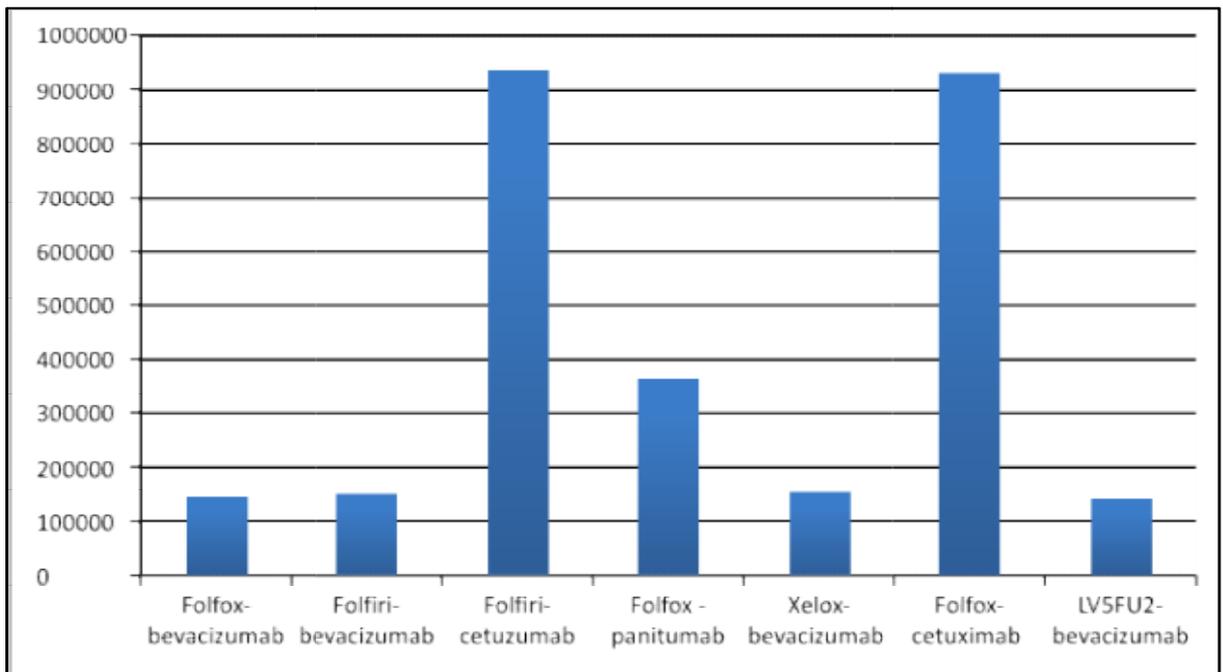
<b>Molécules</b>	<b>Prix unitaire en DA</b>	<b>Mg / unité</b>	<b>Posologie</b>	<b>Nombre d'unités administrées</b>	<b>Coût d'acquisition (DA) /cure</b>
<b>Bévacizumab</b>	139227,08	400 mg	05mg/kg	01 unité	<b>139227,08</b>
<b>5fluoro-uracil</b>	243.05	500 mg	2400mg / m <sup>2</sup>	2 unités	<b>2033.06</b>
	386.74	1g		04unités	

### III.3.3.3 Evaluation du coût total :

Le tableau suivant représente le coût d'une cure des protocoles associant les molécules de chimiothérapie et thérapie ciblée, classés par ordre décroissant.

**Tableau 27 : Coût d'une cure des protocoles :**

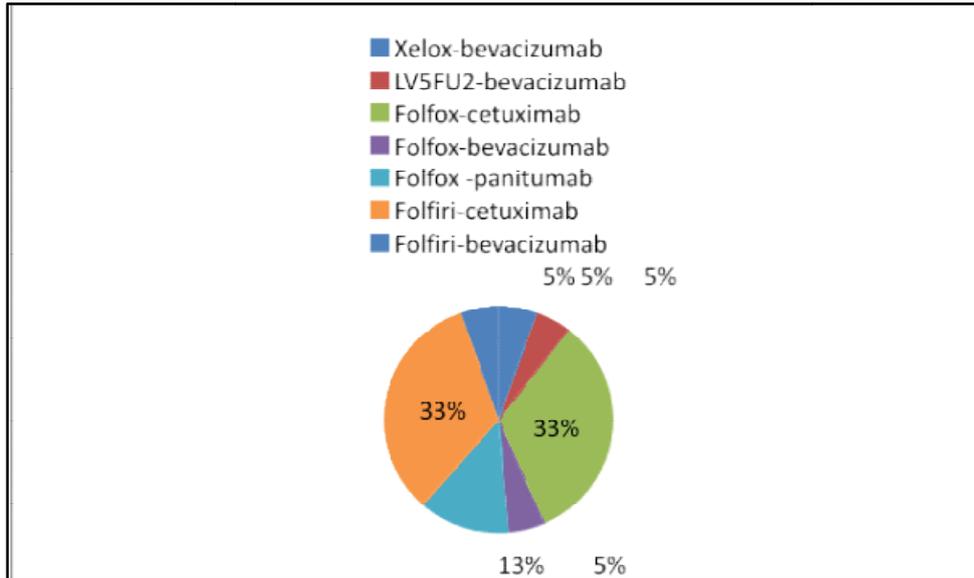
<b>Protocole</b>	<b>Coût en DZD</b>
Folfiri-Cétuximab	934450,9
Folfox-Cétuximab	929240,44
Folfox –Panitumumab	363619,51
Xelox- Bévacizumab	153022,77
Folfiri- Bévacizumab	149962,2
Folfox- Bévacizumab	144751,74
LV5FU2- Bévacizumab	141260,14
<b>Coût total</b>	<b>2816307,7</b>



**Figure 27 : Coût d'acquisition d'une cure selon le protocole.**

Pour les mêmes molécules de chimiothérapie (folfox ou folfiri dont le coût est pratiquement identique), une seule cure d'un protocole incluant **Cétuximab**, coûte plus de 900 mille dinars pour 03 unités de 500mg et 24 unités de 05 mg.

**Panitumumab** associé au protocole folfox, coûte 360 mille dinar par cure et le **Bevacizumab**, la molécule la plus utilisée pour le traitement de cancer du côlon introduite dans quatre différents protocoles qui ne dépasse pas 150 mille dinar par cure.



**Figure 28 : Coût d'une cure par protocoles en pourcentage.**

#### **IV. Discussion des résultats :**

Parmi 9300 cas pris en charge, 58 patients seulement avaient un cancer de côlon, certains ont suivi leur programme de traitement durant l'année 2020 et pour certains d'autres c'était leur première cure.

La majorité des programmes de soins personnalisés des patients étaient riches en différents protocoles de chimiothérapie contrairement à la thérapie ciblée dont trois protocoles seulement étaient utilisés.

Plusieurs protocoles sont mis à disposition des oncologues afin de faire le meilleur choix du traitement anticancéreux, selon le besoin et l'état de santé du malade.

L'âge et le sexe du patient font partie des différents critères de choix du protocole de traitement.

Malgré l'introduction de la thérapie ciblée dans les protocoles de traitement anticancéreux, et les tentatives de remplacer la chimiothérapie pour minimiser les effets secondaires de celle-ci, la chimiothérapie reste largement le traitement le plus utilisé.

Les thérapies ciblées sont des produits de la thérapie génique, une technologie extrêmement sensible et coûteuse ce qui justifie en partie qu'elles deviennent plus de 900 million de dinar pour une quantité distribuée en une année.

# **Conclusion et perspectives**

La thérapie ciblée désigne un groupe de médicaments anticancéreux dirigés contre une cible moléculaire définie comme essentiel dans le maintien de l'état malin ou sélectivement exprimée par les cellules tumorales.

En Algérie, les thérapies ciblées ont révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies : cancer du sein, du rein, du côlon, ou encore des mélanomes. Cependant, leur efficacité est très variable d'un patient à un autre.

Notre étude présente certaines limites méthodologiques. La première d'entre elles est son caractère rétrospectif et donc souvent basé sur des recueils partiels des données.

Ainsi, on n'a pas pu avoir accès aux dossiers médicaux des patients pour avoir le nombre exact des cures effectuées. Par ailleurs, les données liées à l'acquisition des médicaments dans la pharmacie des services sont confidentielles, seule la quantité sortie de la pharmacie centrale du CAC a été mise à notre disposition, bien qu'on ait voulu avoir celle de la pharmacie du service oncologie pour évaluer la consommation des médicaments pour le traitement des différents cancers par rapport au cancer de colon. .

Par ailleurs, l'étude rétrospective ne permet que très difficilement d'inclure la qualité de vie des patients.

Parmi 9300 cas pris en charge, 58 patients seulement avaient un cancer de côlon, certains ont suivi leur programme de traitement durant l'année 2020 et pour certains d'autres c'était leur première cure.

La majorité des programmes de soins personnalisés des patients étaient riche en différents protocoles de chimiothérapie contrairement à la thérapie ciblée dont trois protocoles seulement étaient utilisés.

Une étude à une plus grande échelle sera nécessaire pour confirmer ces résultats. La toxicité de ces nouvelles approches, même si elle n'a pas été évaluée spécifiquement dans ce travail, semble acceptable sur la base des données disponibles. Nous avons par ailleurs pu estimer les coûts directs d'une cure par protocole pour la prise en charge des patients traités pour un cancer de colon.

Bien que les thérapies ciblées intéressent un large éventail de cancers, elles ne peuvent être indiquées qu'au stade avancé de la maladie ou après mise en évidence d'un bio marqueur moléculaire spécifique.

La gestion de flux des patients permet ainsi d'économiser les médicaments de thérapie ciblée extrêmement coûteux. La bonne gestion des médicaments onéreux de thérapie ciblée permet de réduire considérablement le coût global des médicaments anticancéreux qui sont très chers.

# **Références bibliographiques**

---

<sup>1</sup>vidal (<https://www.vidal.fr/sante/nutrition/alimentation-problemes-sante/alimentation-prevention-cancer.html>) MAJ le 16 septembre 2019 consulter le 15 février 2021

<sup>2</sup> Wolf H. Fridman , Catherine Sautès-Fridman / Med Sci (Paris) 2014 ; 30 : 359–365

<sup>3</sup> Océane Redon Le journal des femmes 06/05/19

<sup>4</sup> INC (institut national du cancer) disponible sur <https://www.e-cancer.fr/> consulté le 16 février 2021

<sup>5</sup> François-Clément Bidard , Marie-France Poupon Med Sci (Paris) 2012 ; 28 : 89–95

<sup>6</sup> Jean Albregues, Guerrino Meneguzzi et Cédric Gaggioli / Med Sci (Paris) 2014 ; 30 : 391–397

<sup>7</sup> Gérard Lasfargues Cancer et travail. 2007 p15

<sup>8</sup> world health organisation ( <https://www.who.int/health-topics/cancer> ) Consulter le 17 février 2021

<sup>9</sup> Hubert S, Abastado JP. Les étapes précoces du processus métastatique. Med Sci (Paris) 2014 ; 30 : 378–384

<sup>10</sup> Nathalie Boulif Oncologie Anatomie Pathologique des tumeurs (2010)

<sup>11</sup> F. de SouF. de Sousa E Melo I. Guessous L. Vermeulen J. P. Medema / Revue Médicale Suisse 6 avril 2011

<sup>12</sup> Frank NY, et al. ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. Cancer Res 2005;65:4320-33

<sup>13</sup> Frank NY, et al. ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. Cancer Res 2005;65:4320-33

<sup>14</sup> Robert Peter Gale, MD, PhD, Imperial College London  
Dernière révision totale nov. 2020

<sup>15</sup> Océane Redon journal des femmes santé MAJ le 02/04/2020

<sup>16</sup> P. Hofman / Journal des Maladies Vasculaires (2015) 40, 335—337 (2015)

<sup>17</sup> Simone Mathoulin-Pélissier Nicolas Penel Bull Cancer 2019; 106: 608–614

<sup>18</sup> J.-P. Sculier, Oncologiethoracique pp 67-79

<sup>19</sup> IARC (International Agency for Research on Cancer)

<sup>20</sup> Dmitry Gabrilovich , Réponse de l'hôte contre les tumeurs, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, 2020

- 
- <sup>21</sup> Olivier Hermine, Fondation arc pour la recherche sur le cancer MAJ 15/02/
- <sup>22</sup> Denis Gingras Richard Béliveau, / Prévenir le cancer, Trécarré, 2014, P 263
- <sup>23</sup> Global Cancer Observatory
- <sup>24</sup> Dr.labid : Les registres du cancer en Afrique .
- <sup>25</sup> Madeleine Rochon / Gériologie et société 2003/2 (vol. 26 / n° 105), pages 69 à 88
- <sup>26</sup> Yu H. Alcohol consumption and breast cancer risk. JAMA 1998; 280 : 1138–9
- <sup>27</sup> J.-L. Schlienger , F. Luca , S. Vinzio , A. Pradignac La Revue de médecine interne 30 (2009) 776–782
- <sup>28</sup> Nicole Falette , Béatrice Fervers , Julien Carretier / Bull Cancer 2019; 106: 975–982
- <sup>29</sup> Chemotherapy to Treat Cancer National Cancer Institute disponible sur « [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) » publié le 29.04.2015 (consulté 23.02.2021)
- <sup>30</sup> Comment traite-t-on un cancer ? la chimiothérapie publié le 16.01.2014 sur [le cancer.fr](http://le cancer.fr) « [le cancer.fr](http://le cancer.fr) » (consulté le 20.02.2021)
- <sup>31</sup> Heterocycles and Medicine Yong-Jin Wu, in Progress in Heterocyclic Chemistry, 2012
- <sup>32</sup> DOCTEUR DENISE CAZIVASSILIO Médecin généraliste traumatologie sportive publié le 13.03.2008 sur DOCTEURCLIC (disponible sur : <https://www.docteurclic.com/traitement/anti-metabolites.aspx#> / consulté 20.02.2021)
- <sup>33</sup> Felicity Murphy, Mark Middleton, in Side Effects of Drugs Annual, 2012
- <sup>34</sup> LiverTox Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury by National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (mise à jour de 14-07-2014 / date consultation 19-02-2021)
- <sup>35</sup> Pierre Allain « Antinéoplasiques alkylants » publié sur Pharmacorama ; (disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mdicaments-acides-nucliques-protines/antinoplasiques-alkylants/> / consulté le 20-02-2021)
- <sup>36</sup> infocancer disponible sur <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/> (mise à jour 30-04-2020 ; consulté le 20-02-2021) Wilms (cancer du rein).
- <sup>37</sup> Nicholas G. Avgeropoulos, Herbert B. Newton, in Handbook of Brain Tumor Chemotherapy, Molecular Therapeutics, and Immunotherapy (Second Edition), 2018
- <sup>38</sup> L. Burt Nabors, ... Wolfgang Grisold, in Handbook of Clinical Neurology, 2016
- <sup>39</sup> Holland-Frei Cancer Medicine, 6th edition 2003
- <sup>40</sup> institut national du cancer (avis d'experts de 17.10.2017)

- 
- <sup>41</sup> « Hormone therapy to treat cancer » National Cancer Institute disponible sur (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hormone-therapy>) publié le 29.04.2015 (consulté 24.02.2021)
- <sup>42</sup> Hormonothérapie ; publié sur : Société Canadienne du Cancer disponible sur : (<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/hormonal-therapy/?region=qc> / consulté le 25.02.2021)
- <sup>43</sup> « What is Cancer Surgery? » Cancer.Net Editorial Board disponible sur (<https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/surgery/what-cancer-surgery>) approuvé 05.2019 / consulté 26.02.2021.
- <sup>44</sup> Jacques Cadranel Le figaro 2018 / Immunothérapie antitumorale et immunomodulateurs publié sur Pharmacomedicales.org le 14 -05- 2019.
- <sup>45</sup> Cancer du côlon Qu'est ce que c'est ? le figaro santé disponible sur (<sante.lefigaro.fr>)
- <sup>46</sup> Institut national de santé publique publié sur Algérie presse service le 29. 03.2021
- <sup>47</sup> Institut national du cancer / disponible sur «<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision>» consulté le 19.04.2021
- <sup>48</sup> Brown VT. Targeted therapy. In Olsen MM, LeFebvre KB, Brassil KJ, eds. *Chemotherapy and Immunotherapy Guidelines and Recommendations for Practice*. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 2019:103-139. Publié sur American Cancer Society (révisé le 27.12.2019)/consulté le 02.04.2021
- <sup>49</sup> Cancer.Net Editorial Board publié sur cancer.net « [www.cancer.net](http://www.cancer.net) » (consulté le 25.03.2021)
- <sup>50</sup> fondation contre le cancer [www.cancer.be](http://www.cancer.be) (consulté le 02.03.2021)
- <sup>51</sup> Falzone L, Salomone S and Libra M (2018) Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium, (publié sur *frontiers in pharmacology*, 18/11/2018)
- <sup>52</sup> Targeted Cancer Therapies publié sur National cancer institute disponible sur (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>) publiée le 11/03/2020 ; consulté le 10.04.2021
- <sup>53</sup> Le Monde et Nous(<https://lemondeetnous.cafe-sciences.org/2018/12/therapies-ciblees-pour-le-cancer/>) 06/12/2018 consulté le 06/06/2021.
- <sup>54</sup> Vincent Sibaud et al. *Med Buccale Chir Buccale* 2015
- <sup>55</sup> Vidal (<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>) MAJ 18/02/2020 \_ Consulté le 13/04/2021

- 
- <sup>56</sup> A.J. Scheen , M. Moutschen /Rev Med Liège 2009; 64 : 5-6 : 233-236 David azria  
Thérapie ciblée en oncologie 2006
- <sup>57</sup>Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans le cancer Volume 5, numéro 5, Septembre-Octobre 2019 (Hélène Salaün, David Ternant ,Mathilde Cancel,ClaudeLinassier,GillesPaintaud )
- <sup>58</sup> David azria Thérapie ciblée en oncologie 2006
- <sup>59</sup>Clément BARDET /Actualités pharmaceutiques18 • n° 530 • novembre 2013 Jean-Louis Merlin /La Lettre du Pharmacologue - vol. 22 - n°2 - avril-mai-juin 2008
- <sup>60</sup> Sébastien FAURE /Actualités pharmaceutiques • n° 546 • mai 2015 • C. Jubert, B. Georger et al / Archives de pédiatrie 13 (2006) 189–194
- <sup>61</sup>Thomas Walter Julien Forestier / La Lettre de l'Hépatogastroentérologue • Vol. XIX - n° 2 - mars-avril 2016
- <sup>62</sup> Jean-Louis Merlin /La Lettre du Pharmacologue - vol. 22 - n°2 - avril-mai-juin 2008 D. Molnar-Stanciu, V. Guimas, A. Bensalem, A. Thiery-Vuillemin /Pathologie Biologie 60 (2012) 254–263
- <sup>63</sup> C. Jubert, B. Georger et al / Archives de pédiatrie 13 (2006) 189–194
- <sup>64</sup> A. Méjean T. Leuret /Progrès en Urologie (2008), Suppl. 7, S228–S233
- <sup>65</sup> D. Molnar-Stanciu, V. Guimas, A. Bensalem, A. Thiery-Vuillemin /Pathologie Biologie 60 (2012) 254–263
- <sup>66</sup> C. Dreyer , E. Raymond , S. Faivre /La Revue de médecine interne 18 mars 2009
- <sup>67</sup>J.Collignon et al / Rev Med Liege2009: 64 5-6 279-283
- <sup>68</sup> N. Magné, et al. /Bulletin du Cancer vol. 97 • N° 3 • mars 2010
- <sup>69</sup> Magali Svrcek et al. / REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JANVIER 2011 - N°428
- <sup>70</sup>Kerstin KATZER et al / European Journal of Dermatology 20 (1), 82-84, 2010
- <sup>71</sup>T. Bachelot, et al / Bulletin du Cancer vol.100 N° 1 Janvier 2013
- <sup>72</sup>Catherine Delbaldo / Thérapie 2007 Mars-Avril ; 62 (2) : 87-90  
[6673] C. Roux et al / Ann DermatolVenereol2004;131:571–3
- <sup>73</sup>C. Roux et al / Ann DermatolVenereol2004;131:571–3
- <sup>74</sup>Christophe Le Tourneau, Eric Raymond, and Sandrine Faivre./TherClinRiskManag. 2007 Jun; 3(2): 341–348
- <sup>75</sup>Vandétanib COMPOUND SUMMARY in National Library of médecine disponible sur (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vandetanib>) consulté le 30.03.2021.

- 
- <sup>76</sup> C Leduc , Besse B./ Revue des maladies respiratoires volume 32, Issue2 , Fev2015 P182-192
- <sup>77</sup> A. Bosly / Réanimation 15 (2006) 270–277
- <sup>78</sup> S.Aissi et al./ Pathologie Biologie 60 (2012) 234-238
- <sup>79</sup> Mathieu Capovilla / Annales de pathologie (2013) 33, 375—385
- <sup>80</sup> D. Antoni Cancer/Radiothérapie 2016
- <sup>81</sup> V. Boige · D. Malka, et al /Oncologie (2014) 16:S579-S586
- <sup>82</sup> Robert C. Maîtriser les effets cutanés de son traitement anti-EGFR. Ed. John Libbeyeurotext, Condé-sur-Noireau, 2008..
- <sup>83</sup> Bouhier-Leporrier K., Coquan E., Delcambre C., Gervais R., Henri P., Lamy E., Lireux B., De Raucourt S., Sevin E., Joly F., Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Ed. Potentiel d'action, Ferney Voltaire, 2011, p.24-35
- <sup>84</sup> Guide pratique du groupe de travail Bas Normand pour la prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées [Internet]. [cité 25 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2015/01/thecitox.pdf>
- <sup>85</sup> Syndrome main-pied | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 7 février 2018]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/effets-secondaires/syndrome-main-pied>
- <sup>86</sup> Dermatologic Adverse Events Associated With Systemic Anticancer Agents
- <sup>87</sup> Voilliot-Trotot C, Granel-Brocard F, Geoffrois L, Tréchet P, Nguyen-Thi P, Schmutz J-L, et al. Effets indésirables cutanés et retentissement sur la qualité de vie des inhibiteurs de mTOR au cours du traitement du cancer du rein. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 mai 2013;140(5):35362.
- <sup>88</sup> Segaert S & Van Cutsem E. Ann Oncol 2005; 16: 1425-1433.
- <sup>89</sup> Segaert S & Van Cutsem E. Ann Oncol 2005; 16: 1425-1433.
- <sup>90</sup> Lacouture ME. Nat Rev Cancer 2006; 6: 803-812
- <sup>91</sup> Yeagar CE, Olsen EA. «Treatment of chemotherapy - induced alopecia.» Dermatol Ther, 2011:432-42
- <sup>92</sup> Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. «Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents.» J Am Acad Dermatol , 1995 : 33 : 551-73
- <sup>93</sup> Sarah E. Dick, Glen H. Crawford. « Managing cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) inhibitors.» Community oncology, 2005, 2 : 492-96

- 
- <sup>94</sup> Peggy A. Wu, Yevgeniy Balagula, Mario E. Lacouture, et al. «Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors. » *Current Opinion in Oncology* , 2011, 23 (4) : 343-51
- <sup>95</sup> Guillhot F. Indications for Imatinib mesylate therapy and clinical management. *The Oncologist* ; 2004, 9 (3) : 271-81.
- <sup>96</sup> Mieux vivre les effets cutanés de mon traitement : trucs et astuces autour du maquillage. Document du laboratoire Roche, Neuilly-sur-Seine cedex, 2008.
- <sup>97</sup> Cony-Makhoul P., Bergeron A., Corm S., et al. Recommandations pour la gestion des effets indésirables du traitement par Dasatinib (SPRYCEL®) au cours de la leucémie
- <sup>98</sup> Asmane I., Barthélémy P., Kim S., et al. Les effets secondaires des nouveaux traitements du cancer du rein. *Médecine thérapeutique* ; 2008, 14 (5-6) : 277-86.
- <sup>99</sup> Fléchon A., Boyle H., Négrier S. Gestion des toxicités des antiangiogéniques dans le traitement des cancers du rein. *Bulletin du cancer*, 2010, 97 (numéro spécial) : S73-S82
- <sup>100</sup> Davin J-L, Ducrotté P., Houédé N. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires digestifs. *Bulletin du cancer*, 2011, 98 (suppl 3) : S69-78
- <sup>101</sup> Institut National du Cancer. Les traitements des cancers du poumon. Guides patients 2018
- <sup>102</sup> Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95—7
- <sup>103</sup> Institut national du cancer , Thérapies ciblées du cancer du poumon : les effets indésirables possibles. disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Effets-indesirables/Chimiotherapie-therapies-ciblees-et-immunotherapies-specifiques/Therapies-ciblees>
- <sup>104</sup> Vergès B et al, *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2014 ; 170:R43
- <sup>105</sup> Spinelli GA et al, *Transplant Proc.* 2011 ; 43:3730.
- <sup>106</sup> Laplante M & Sabatini DM, *Cell.* 2012 ; 149:274.
- <sup>107</sup> Choueiri T, Sonpavde G. Toxicity of molecularly targeted antiangiogenic agents: non-cardiovascular effects. UpTo-Date 2015. Disponible sur: <http://www.uptodate.com/contents/toxicity-of-molecularly-targeted-antiangiogenic-agents-non-cardiovascular-effects>
- <sup>108</sup> Hôpital européen Georges Pompidou :« Thérapies ciblées <https://www.oncologie-medicaledgep.fr/therapies-ciblees/>]
- <sup>109</sup> Définition du protocole site web synergie Lyon cancer disponible sur : <https://www.synergielyoncancer.fr/glossaire/protocole>

---

<sup>110</sup>Cancer Protocol Summary disponible sur <http://www.bccancer.bc.ca/>

<sup>111</sup>Federation francophone de cancérologie digestive

<https://www.ffcd.fr/index.php/chimiotheque>

<sup>112</sup>Roche ,entreprise de santé disponible sur : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitement-chimiotherapie/chimiotherapie-definition.html>

<sup>113</sup>Haute Autorité de Santé. Indicateur IPAQSS RCP. disponible sous forme de PDF sur

<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017->

[11/reunion\\_de\\_concertation\\_pluridisciplinaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf)

---

# **Annexes**

---

## **Annexe 01 : Règles du bon usage des molécules :**

Les données spécifiques principales à connaître avant la prescription des thérapies indiquées pour les CC dont : Contre-indications ; pré requis et surveillance des molécules de protocoles déjà détaillés sont résumés ci-dessous. <sup>113</sup>

### **• 5-Fluoro-uracile :**

- **Contre-indication** : insuffisance coronarienne symptomatique ; déficit connu en DPD.
- **Examen** : buccal (soin dentaire et parodontal si besoin) ; cardio-vasculaire avec ECG
- **Précaution** : surveillance cardiaque si antécédents cardiaques, alcooliques et/ou tabagiques
- **Surveillance** : mucite, diarrhée, syndrome pied-main .
- **Surveillance paraclinique** : NFS-Plaquette, ECO et troponine si douleur.
- **Interactions** : métronidazole, ornidazole, allopurinol, warfarine, interferon, phénytoïne, fosphénytoïne.

### **• Capécitabine :**

- **Contre-indication** : insuffisance coronarienne symptomatique, déficit connu en DPD, sorivudine.
- **Examen** : cutané, buccal (soin dentaire et parodontal si besoin), cardio-vasculaire avec ECG.
- **Précautions** : adaptation (75% dose) si clairance créatinine 30 à 50 ml/min.
- **surveillance** : mucite, diarrhée, syndromemain-pied.
- **surveillance para-clinique**: NFS-Plaquettes, ECG, créatinine et troponine si douleur.
- **Interactions** : sorivudine et brivudine (antiviraux), allopurinol, phénytoïne, warfarine, coumariniques, méthoxypsoralène, clotrimazole, kétoconazole, miconazole.

---

● **Irinotécan :**

- **Contre-indications :** bilirubinémie  $\geq 3N$ , occlusion, intolérance héréditaire au fructose.
- **Examen :** Buccal (soins dentaire et parodontal si besoin) , albuminémie si dénutrition.
- **conseils :** spécifique si diarrhée (lopéramide 4mg puis 2mg/2h, hospitalisation si fièvre).
- **Précautions :** adaptation si bilirubinémie 1.5a 3N (60%dose), dénutrition, drain biliaire externe, atropine si syndrome cholinergique (sauf glaucome, rétention urinaire, asthme).
- **surveillance :** diarrhée, syndrome cholinergique, alopecie, nausée.
- **surveillance para-clinique :** bilirubinémie NFS-Plaquettes (hebdomadaire si bilirubinémie 1.5 à 3N).
- **Interactions :**kétoconazole, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne.

● **Oxaliplatine :**

- **Contre-indications :** neuropathie sensitive périphérique, clairance de la créatinine  $<30$  ml/min.
  - **Examen :** buccal (soins dentaire et parodontal si besoin), neurologique.
  - **Conseils :** éviter le contact avec le froid.
  - **Précaution :** gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en perfusion de 30 minutes. , avant et après ; ne pas diluer l'oxaliplatine avec des solutions salines.
  - **Surveillance :** neuropathie sensitive périphérique, pseudo-spasme laryngé, allergie, nausée.
  - **Surveillance paraclinique :**NFS-Plaquettes et créatininémie.
- **Interactions :** pyridoxine (vitamine B6); soluté chlorure de sodium.

---

● **Cétuximab ; Panitumumab:**

– **Contre-indications** : pneumopathie interstitielle.

– **Examen** : cutané, doigts et orteils (manucurie et pédicurie si besoin), buccal (soins si besoin).

– **Conseils** : limiter exposition solaire (écran solaire, chapeau) crèmes hydratantes, toilettes avec savon surgras, maquillage couvrant, éviter parfum et gel alcoolique, ne pas couper les ongles trop courts ; éviter chaussures serrées et talons trop hauts

– **précautions** : matériel de réanimation à proximité ; prémédication par corticoïdes et anti H1 pour cétuximab.

– **surveillance** : cutané, péri-unguéale, oculaire, muqueuse, respiratoire.

– **surveillance paraclinique** : calcémie et magnésémie avant, par 2 semaines, puis 8 semaines après l'arrêt : radiographie thoracique si dyspnée.

● **Bévacizumab :**

– **Contre-indications** : métastases non traitées du système nerveux central ; infarctus ou accident vasculaire récent, HTA non contrôlée, chirurgie <28 jours, plaies non cicatrisées.

– **Examen** : PA, cutané ; buccal (soins dentaire et parodontal si besoin) cardio-vasculaire.

– **Conseils** : mesure de la PA à domicile (auto-mesures) ou par médecin généraliste.

– **Précautions** : prémédication par anti-H1: interruption de 4 à 5 semaines si chirurgie majeure. surveillance : PA ; bandelette urinaire (BU), saignements ; douleurs abdominales, buccale si douleur.

– **Surveillance paraclinique** : si BU2+ ou 3+ => protéinurie /24h et créatininémie.

---

## **Résumé :**

Le cancer est une maladie redoutée, souvent perçue comme « la pire des maladies », il touche la vie des gens de tous les horizons, dont le nombre atteint par cette pathologie ne cesse d'augmenter.

Les progrès considérables réalisés dans la connaissance de la biologie du cancer ont permis de développer des traitements et des stratégies thérapeutiques pour réduire le taux de mortalité ou bien pour améliorer la qualité de vie des malades.

La thérapie ciblée est le fruit de recherches basées sur la stratégie de traitement personnalisé qui vise à traiter chaque patient selon les caractéristiques de son cancer (cibles spécifiques de sa tumeur). Cela se traduit par un profil d'effets indésirables moins sévères et moins fréquentes et des séquelles minimisés chez les patients, ce qui donnera une grande importance aux traitements ciblés dans plusieurs tumeurs en association à la chimiothérapie. Cependant la place de thérapie ciblée parmi les autres anticancéreux reste mal connue.

La présente étude s'intéresse au mis en relief l'utilisation de la thérapie ciblée et les protocoles de traitement du cancer du côlon utilisés au niveau de la CAC Blida durant l'année 2020 , les cures , les catégories des patients concernés et les prix de chaque protocole par rapport à la chimiothérapie .

La thérapie ciblée a apporté plus d'espoir face au cancer et a donné plus de chance de guérison pour les patients. Mais Les résultats montrent un emploi limité et un cout très élevé des molécules de cette classe thérapeutique.

**Mots Clés :** Thérapie Ciblée, Cancer ; Cancer du Colon.

---

## **Abstract :**

Cancer is a dreaded disease, often perceived as the “worst disease” and affects the lives of people from all walks of life, the number of patients with this pathology continues to increase.

The considerable progress made in the knowledge of cancer biology has led to the development of treatments and therapeutic strategies to reduce the mortality rate or to improve the quality of life of patients.

The targeted therapy is the result of research based on the personalized treatment strategy that aims to treat each patient according to the characteristics of their cancer (specific targets of their tumour). This results in a less severe and less frequent adverse reaction profile and minimized sequelae in patients, which will give great importance to targeted treatments in several tumours in combination with chemotherapy. However, the place of targeted therapy among other anticancers remains poorly known.

This study focuses on highlighting the use of targeted therapy and treatment protocols for colon cancer used at CAC Blida in the year 2020, cures, the categories of patients involved and the prices of each protocol compared to chemotherapy.

Targeted therapy brought more hope for cancer and gave patients a better chance of recovery. But the results show a limited use and a very high cost of molecules of this therapeutic class.

**Key Words:** Targeted Therapy; Cancer; Colon Cancer.

## ملخص:

السرطان مرض مخيف ، كثيرا ما ينظر إليه على أنه "أسوأ مرض" ويؤثر على حياة الناس من جميع مناحي الحياة ، كما ان عدد المصابين به في تزايد مستمر.

وقد أدى التقدم الكبير المحرز في معرفة بيولوجيا السرطان إلى وضع علاجات واستراتيجيات علاجية لخفض معدل الوفيات و لتحسين نوعية حياة المرضى.

العلاج الموجه هو نتيجة للبحوث القائمة على إستراتيجية العلاج الشخصي التي تهدف إلى علاج كل مريض وفقاً لخصائص سرطانه (أهداف محددة لورمه).ويؤدي ذلك إلى آثار جانبية أقل حدة وأقل ترددا ، وإلى تقليل العاهات المستديمة عند المرضى، مما سيعطي أهمية كبيرة للعلاجات المستهدفة في العديد من الأورام بالاقتران مع العلاج الكيميائي. ومع ذلك، فإن مكان العلاج الموجه بين العلاجات الأخرى لا يزال غير معروف بصفة دقيقة.

تركز هذه الدراسة على تسليط الضوء على استخدام العلاج الموجه و بروتوكولات العلاج المتبعة في علاج مرضى سرطان القولون في مركز مكافحة السرطان لولاية البليدة في عام 2020، وفئات المرضى المعنيين، وأسعار كل بروتوكول مقارنة بالعلاج الكيميائي.

العلاج الموجه جلب المزيد من الأمل لمحاربة السرطان وأعطى المرضى فرصة أفضل للشفاء. ولكن النتائج تظهر استخداما محدودا وتكلفة عالية جدا لجزيئات هذه الفئة العلاجية.

**الكلمات المفتاحية:** العلاج الموجه, السرطان, سرطان القولون