



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج  
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers  
قسم العلوم البيولوجية  
Département des Sciences Biologiques

# Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : sciences biologique

Spécialité : toxicologie

## Intitulé :

**Etude bibliographique sur la toxicité des anticancéreux**

Présenté par:

**HAMALAT Loubna & SENOUCI Oumaima**

: Soutenu le 24 / 06 / 2023, Devant le Jury

	<b>Nom &amp; Prénom</b>	<b>Grade</b>	<b>Affiliation / institution</b>
<b>Président :</b>	Mme. SLIMANI Ouardia	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj
<b>Encadrant :</b>	M. DIAFAT Abdelouahab	MCA	Université de Bordj Bou Arreridj
<b>Examineur :</b>	M. MEZDOUR Hicham	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj

**Année Universitaire 2022/2023**

## Remerciements

Nous remercions avant tout **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener ce présent travail.

Notre encadreur M. **ABD ALOUAHAB DIAFAT**

Nous tenons à prendre quelques instants pour exprimer notre sincère gratitude pour votre encadrement exceptionnel tout au long de notre mémoire de fin d'étude. Vos conseils précieux, votre patience et votre volonté de partager vos connaissances ont grandement contribué à notre apprentissage et à notre croissance professionnelle. Encore une fois, nous tenons à vous remercier sincèrement pour tout ce que vous avez fait pour nous.

Aux membres du jury

Nous remercions sincèrement **Mme. SLIMANI Ouardia** pour nous avoir donné l'honneur de présider le jury pour ce soutien. Nous souhaitons lui exprimer notre sincère gratitude.

A **M. MEZDOUR Hicham** qui a été heureux d'accepter l'invitation de revoir ce travail et de servir au jury pour ce travail. Nous aimons lui exprimer notre sincère reconnaissance et notre gratitude.

Avec une profonde gratitude

## *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire à mes chers parents qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'études. En signe de reconnaissance, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce qu'ils ont consenti d'efforts et de moyens pour me voir réussir dans mes études.*

*A ma petite sœur Houria, ma princesse qui illumine mes journées en toutes circonstances.*

*A mes frères Marouan et Lachen, mes sœurs Chiraz et Lilia, pour leur soutien moral et leur encouragement.*

*A mon binôme Oumaima, avec qui j'ai partagé le bon et mauvais pour réaliser ce modeste travail, merci pour tes efforts, ta compréhension. Je te souhaite une vie pleine de réussite.*

*A mes chers amies Kenza, Radhia et Asma merci d'être toujours là pour moi.*

*Et à celui ou celle qui lit ce mémoire inshallah nourrisse ton esprit et t'accompagne dans ton propre cheminement.*

*Loubna*

*Je dédie ma remise de diplôme et ma joie.*

*A mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon bonheur, ma lune et le fil d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitié, mon cœur, mamans.*

*A celui qui m'a fait une femme, ma source de vie, d'amour et d'affection, à mon support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, à mon prince papa.*

*A mon frère Yacine et mes sœurs Ichrak et Hanaa, vous êtes les piliers de ma vie, mes compagnons de route et mes confidents les plus fidèles.*

*A ma sœur de cœur Khaoula, tu as été à mes côtés, tu m'as apporté un soutien inconditionnel, tu m'as écouté sans jugement, je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A mon amie intime et ma sœur Oumsaad, je te souhaite plus de succès l'année prochaine.*

*A mes amies proche Radhia, Asma, Kenza, merci pour le bonheur et les beaux souvenirs que nous avons passés ensemble.*

*A mes collègues Nadjet et Mohammed, merci pour votre soutien.*

*A mon binôme Loubna, notre collaboration a été une véritable bénédiction, et je suis reconnaissante de t'avoir eu comme binôme et amie proche. Je te souhaite plus de succès de votre vie incha'allah.*

**OUMAIMA**

## **Tableau de matière :**

**Remerciement**

**Dédicace**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste d'abréviation**

<b>Introduction .....</b>	<b>01</b>
<b>Chapitre 01 : Le cycle cellulaire.....</b>	<b>03</b>
1. Définition de cycle cellulaire .....	03
2. Les phases de cycle cellulaire .....	03
<b>Chapitre 02: Généralité de cancer .....</b>	<b>06</b>
1. Définition de cancer .....	06
2. Etiologie des cancers .....	06
3. Epidémiologie du cancer.....	06
4. La carcinogénèse .....	08
5. Traitements de cancer.....	09
5.1. Définition .....	09
5.2. Type de traitements .....	09
5.2.1. La chirurgie .....	10
5.2.2. La radiothérapie.....	10
5.2.3. Les traitements médicamenteux .....	11
<b>Chapitre 03: La chimiothérapie cytotoxique.....</b>	<b>12</b>
1. Définition .....	12
2. Mécanisme d'action .....	12
3. Les effets Cliniques.....	14
4. Les effets indésirables et toxiques.....	15
4.1. Toxicité aiguë .....	15
4.1.1. Toxicité hématologique .....	15
4.1.2. Toxicité digestive .....	15

4.1.3. Toxicité cutanée .....	16
4.1.4. Toxicité rénale .....	16
4.2. Toxicité chronique.....	17
4.2.1. Toxicité cardiaque .....	17
4.2.2. Toxicité hépatique .....	17
4.2.3. Toxicité pulmonaire .....	18
4.2.4. Toxicité neurologique .....	18
4.2.5. Perturbation de fonction génitale et gonadique, risque mutagène .....	19
4.2.6. Risque carcinogène .....	20
4.2.7. Divers .....	20
5. Le dosage des substances .....	21
6. Traitements d'intoxication .....	23
6.1. Traitement d'intoxication rénale .....	24
6.2. Traitement d'intoxication cardiaque .....	24
6.3. Traitement d'intoxication hépatique .....	24
6.4. Traitement d'intoxication pulmonaire .....	24
7. Les perspectives de traitements anticancéreux .....	25
7.1. Immunothérapie .....	25
7.2. La thérapie ciblée .....	28
7.3. La thérapie génique .....	29
<b>Conclusion</b> .....	31
<b>Référence</b>	
<b>Résumé</b>	

**Liste des tableaux**

**Tableau 01** : Les types de la chimiothérapie cytotoxique..... 12

## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> les phases du cycle cellulaire.....	03
<b>Figure 02 :</b> la réplication d'ADN.....	04
<b>Figure 03 :</b> les étapes de la mitose.....	05
<b>Figure 04 :</b> Incidence du cancer dans le monde en 2020.....	07
<b>Figure 05 :</b> Incidence du cancer en Algérie en 2018 chez l'homme et la femme.	07
<b>Figure 06 :</b> les étapes de la carcinogenèse.....	09
<b>Figure 07 :</b> Mécanismes d'action des agents alkylants. ....	13



## **Liste d'abréviation :**

5FU: 5 fluorouracile.

AC : anticorps.

ACE : antigène carcino-embryonnaire.

ADN : acide désoxyribonucléique.

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien.

ALAT / GPT : alanine aminotransférase.

ARA II : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II.

ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

ARN : acide ribonucléique.

ASAT/ GOT : aspartate aminotransférase.

ATP: adinosine tri phosphate.

BHE : barrière hémato encéphalique.

CA 15-3 : cancer antigen 15-3

CA 27-29 : cancer antigen 27-29

CA-125 : cancer antigen 125

CAR-T : Chimeric Antigenic Receptor - T

CIRC : centre international de recherche sur le cancer.

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4

DOX: doxorubicine.

ErbB2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

G-CSF : facteur de croissance granulocytaire.

GGT : Gamma-Glutamyl-Transpeptidase

GSH : glutathion.

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance.

IECAs : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

IOC : insuffisance ovarienne chimio-induite.

NSC : numération sanguine complet.

OMS : organisation mondiale de la santé.

OXL : oxaliplatine.

PA : phosphatase alcaline.

PCR: pediatric cardiomyopathy registry.

PD-1 : Programmed Death-1

PD-L1 : Programmed death-ligand 1

PEG : polyéthylène glycol

qPCR : Polymerase Chain Reaction quantitatif

SAM-e : S-adénosylméthionine.

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

SOS : syndrome d'obstruction sinusoidale.

TP : temps de prothrombine.

TP% : taux de prothrombine.

UV : ultra-violet.

# **Introduction**

### **Introduction:**

Le cancer est une maladie caractérisée par la croissance anormale et incontrôlée de cellules dans un organisme. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), au niveau mondial, il y a eu cependant 19 millions de nouveaux cas et 10 millions de décès au cours de l'année 2020 (OMS, 2020), en Algérie il y a plus de 53076 nouvelles personnes touchées par le cancer chaque année et plus de 29 000 décès (Amokrane, 2018).

Le traitement du cancer vise à traiter et à améliorer la qualité de la vie des patients. Bien qu'il ne réduise pas directement le nombre de cas de cancer, mais un traitement efficace peut contribuer indirectement à la diminution des cas en réduisant les décès liés au cancer et en améliorant la qualité de vie des patients. Les principaux aspects du traitement comprennent le dépistage précoce pour détecter le cancer à un stade précoce, les traitements curatifs tels que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie pour éliminer le cancer, les traitements palliatifs pour soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses, En combinant ces approches, il est possible de réduire l'impact du cancer sur les individus et de progresser vers la diminution des cas à long terme. Il est regrettable que les traitements contre le cancer puissent avoir des effets toxiques sur les différents organes Parmi ces traitements, la chimiothérapie est souvent considérée comme l'une des plus graves et des plus dangereuses en raison de la nature potentiellement sévère de ses effets indésirables.

La chimiothérapie est l'un des traitements couramment utilisés dans la lutte contre le cancer. Elle utilise des médicaments anticancéreux pour détruire les cellules cancéreuses ou ralentir leur croissance. La chimiothérapie agit en perturbant la capacité des cellules cancéreuses à se diviser et à se multiplier. Les protocoles de traitement varient en fonction du type et du stade du cancer, ainsi que de l'état du patient. La chimiothérapie peut être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres traitements tels que la chirurgie ou la radiothérapie. Selon l'organisation American Cancer Society (ACS), Environ 10% à 20% des patients atteints de cancer développent une toxicité sévère en raison de la chimiothérapie. La question qui se pose : Quels sont les effets indésirables et toxiques et quels sont les mécanismes sous-jacents de la toxicité des anticancéreux ? Et comment peut-on minimiser ces effets indésirables tout en maintenant leur efficacité thérapeutique ?

Pour répondre à cette question notre recherche vise à recueillir les informations issues de la littérature scientifique concernant les effets indésirables et la toxicité associés à l'utilisation de ces médicaments.

Cette étude est divisée en trois chapitres. Le premier chapitre aborde le cycle cellulaire, tandis que le deuxième chapitre présente une introduction générale sur le cancer, Le troisième chapitre se concentre sur la chimiothérapie, en examinant ses effets toxiques et en discutant des perspectives associées. Enfin on terminera par une conclusion générale.

# **Chapitre 01 :**

## **Le cycle**

### **Cellulaire**

## I. Le cycle cellulaire :

### 1. Définition du cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire chez l'être humain est le processus par lequel une cellule se divise en deux cellules filles identiques. Ce processus est crucial pour la croissance et le maintien des tissus de notre corps. Le cycle cellulaire comprend deux grandes étapes l'interphase et la mitose, l'interphase comprend la phase G1 (croissance), la phase S (réplication de l'ADN), la phase G2 (préparation à la division cellulaire) et la phase M (division cellulaire ou mitose) (Meijer, 2003).

### 2. Les phases du cycle cellulaire :

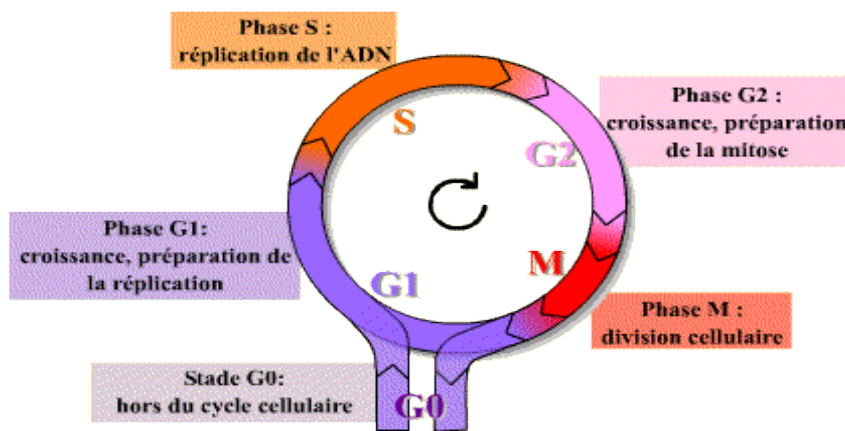


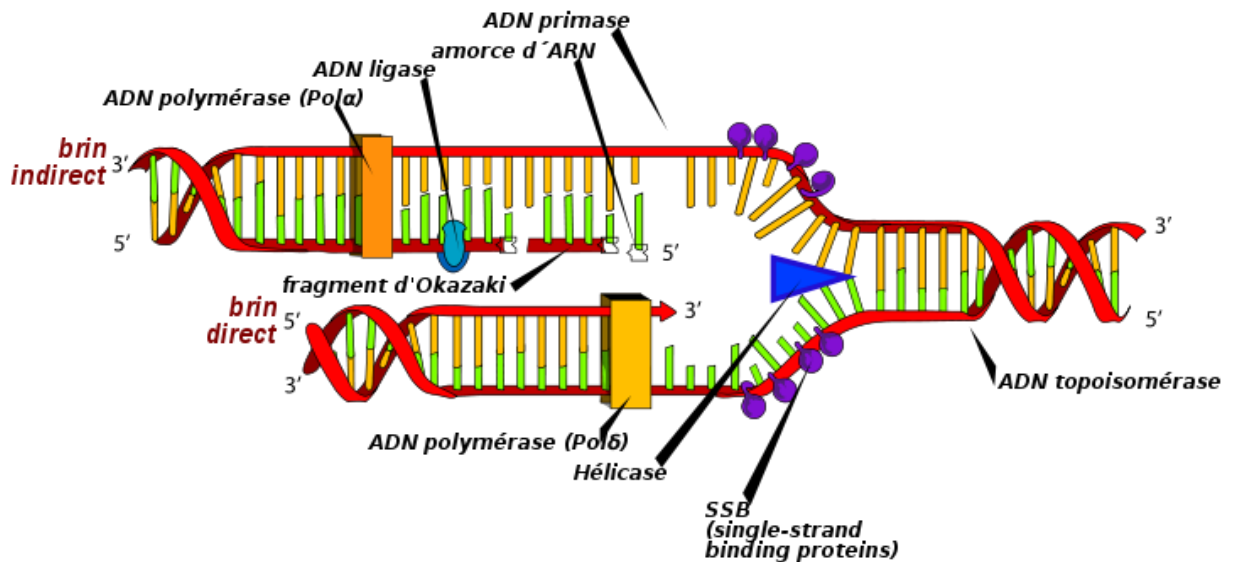
Figure 01: les phases du cycle cellulaire (Meijer, 2003).

**2.1. L'interphase :** est la plus longue période du cycle, il se compose de :

**Phase G1 :** Cette phase est la première étape du cycle cellulaire et se produit immédiatement après la division cellulaire précédente. Pendant la phase G1, la cellule se concentre sur la croissance et la synthèse des protéines nécessaires à la réplication de l'ADN. La durée de cette phase varie en fonction du type de cellule, de l'âge de la cellule et de l'état de l'organisme (Matsushima *et al.*, 1991).

**Phase S :** Cette phase est la seconde étape du cycle cellulaire et est caractérisée par la réplication de l'ADN, lorsque la cellule se prépare à se diviser en deux cellules filles identiques. Le processus de réplication commence lorsque les enzymes hélicases déroulent l'hélice d'ADN en deux brins complémentaires. Chaque brin d'ADN est ensuite utilisé comme modèle pour la synthèse d'un nouveau brin complémentaire à l'aide d'enzymes appelées ADN polymérase. La synthèse des nouveaux brins d'ADN se fait dans le sens 5' vers 3', ce qui signifie que les nucléotides sont ajoutés à l'extrémité 3' de chaque brin en croissance. Comme les deux brins d'ADN sont antiparallèles, la synthèse du brin

complémentaire se fait dans une direction opposée à celle du brin modèle (**Fachinetti *et al.*, 2010**). Pour cette raison, la synthèse du brin complémentaire se fait de manière discontinue sous forme de fragments d'Okazaki qui sont ensuite liés ensemble par une enzyme appelée ADN ligase. Le résultat de la réplication de l'ADN est la production de deux molécules d'ADN identiques à la molécule d'ADN d'origine. Chaque molécule d'ADN est composée d'un brin d'ADN parental et d'un brin nouvellement synthétisé, et peut servir de modèle pour la réplication ultérieure lors de la division cellulaire (**Dewar *et al.*, 2015**). Lors de la réplication de l'ADN, plusieurs enzymes interviennent pour garantir la précision et l'efficacité du processus. L'ADN polymérase est responsable de la synthèse du nouvel ADN, tandis que l'hélicase dénoue la double hélice. La primase produit des amorces d'ARN, la topoisomérase soulage la tension et la ligase scelle les fragments d'ADN nouvellement synthétisés. Ensemble, ces enzymes et d'autres facteurs assurent la duplication précise de l'ADN dans les cellules vivantes (**Dewar et Walter, 2017**).



**Figure 02 :** la réplication d'ADN (**Ransom *et al.*, 2010**).

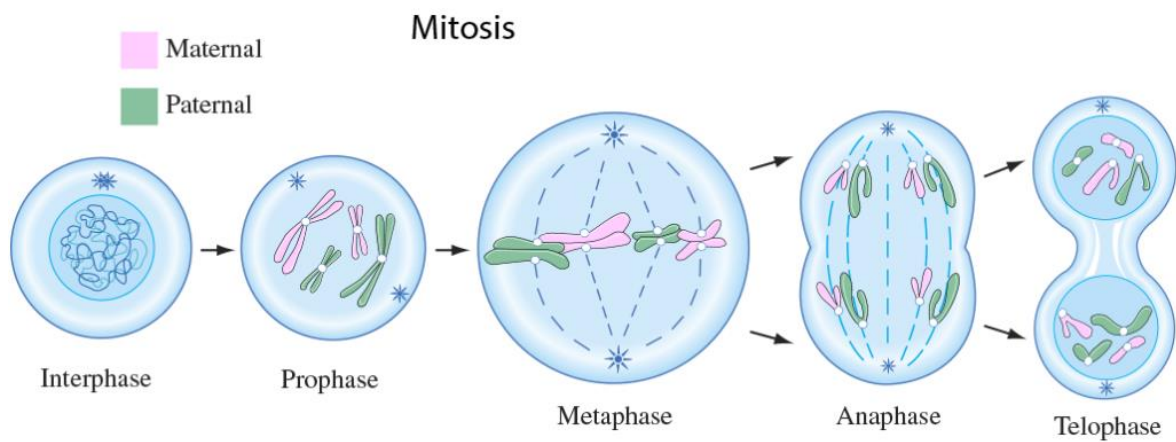
**Phase G2 :** Cette phase est la troisième étape du cycle cellulaire et est caractérisée par la préparation de la cellule à la division cellulaire. Pendant la phase G2, la cellule continue à se développer et à synthétiser les protéines nécessaires à la mitose. La cellule vérifie également que l'ADN est correctement répliqué et qu'il n'y a pas d'erreurs. Si des erreurs sont détectées, la cellule entre en phase G0, une phase de repos pendant laquelle elle peut tenter de réparer les dommages (**Viallard *et al.*, 2001**).

## 2.2. La mitose :

La mitose (la phase M) est un processus de division cellulaire qui permet à une cellule mère de se diviser en deux cellules filles génétiquement identiques. Ce processus est divisé en



plusieurs étapes. La prophase, pendant cette étape, les chromosomes se condensent et deviennent visibles, la membrane nucléaire commence à se désintégrer, et les fuseaux mitotiques se forment. La métaphase, ici, les chromosomes se placent au niveau de la plaque équatoriale de la cellule et sont attachés aux microtubules des fuseaux mitotiques. Après il y'a l'anaphase, les chromatides sœurs sont séparées et tirées vers les pôles opposés de la cellule par les microtubules des fuseaux mitotiques. En suit la télophase, les chromosomes atteignent les pôles opposés de la cellule et commencent à se décondenser, la membrane nucléaire se reforme autour de chaque groupe de chromosomes, et la cytokinèse commence. Finalement la cytokinèse, pendant cette étape, la cellule se divise en deux cellules filles distinctes (Salaün *et al.*, 2022).



**Figure 03 :** Les étapes de la mitose (Castro *et al.*, 2003).

Le cycle cellulaire est régulé par des protéines appelées cyclines et des kinases cycline-dépendantes (CDK). Les cyclines et les CDK interagissent pour réguler l'entrée et la sortie de chaque phase du cycle cellulaire. Les dysfonctionnements dans ce mécanisme de régulation peuvent conduire à des maladies telles que le cancer (Leal-Esteban et Fajas, 2020)

# **Chapitre 02 :**

# **Généralité du**

# **Cancer**

## II. GENERALITES SUR LE CANCER

### 1. Définition

Le cancer peut se définir comme une maladie grave qui se traduit par l'émergence d'amas de cellules cancéreuses appelés tumeurs (**Genoux, 2006**), qui est le résultat d'une prolifération excessive et anarchique de certaines cellules, deviennent immortelles et incontrôlables car elles échappent aux lois qui régissent la prolifération cellulaire (**Alberts et al.,2002; Kara,2017**). Cette prolifération anarchique des cellules s'oppose à la prolifération contrôlée, harmonieuse et le plus souvent intermittente qui caractérise les tissus normaux et qui n'a lieu que pour réparer les pertes cellulaires accidentelles par plaie ou agression et les pertes naturelles par vieillissement. Le terme cancer recouvre un vaste ensemble de maladies, cataloguées selon les tissus à partir des quels le cancer se forment. La tumeur développée dans un organe (tumeur primitive) va se greffer à distance sur d'autres organes (cerveau, foie, etc), et passant par les voies lymphatiques ou sanguines. Ces tumeurs secondaires, qui reproduisent la structure de tumeur mère, s'appellent des métastases (**Pierre ,2011**).

### 2. Etiologie des cancers

L'étiologie des cancers est complexe et multifactorielle, impliquant souvent une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Les mutations génétiques peuvent survenir de manière spontanée ou être héritées, et peuvent altérer le fonctionnement normal des cellules, entraînant leur prolifération incontrôlée. Les facteurs environnementaux peuvent également jouer un rôle important dans l'apparition du cancer, tels que l'exposition aux substances cancérigènes, l'alimentation, le tabagisme, l'alcool, le rayonnement ionisant, les virus et les infections chroniques (**Stephen, 2006**).

### 3. Épidémiologie du cancer

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2020 dans le monde, le taux mondial du cancer a atteint 19,3 millions de nouveaux cas, environ 50% de ces nouveaux cas concernaient des hommes et 50% des femmes. Le cancer est également diagnostiqué chez les enfants, mais c'est relativement rare environ 400 000 nouveaux cas de cancer pédiatrique ont été diagnostiqués et 10 millions de décès. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé à 43,8 millions.

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme (14%), suivi par le cancer du poumon (13 %), puis le cancer colorectal (11 %). Par contre chez la femme, le cancer du sein occupe la première place avec 25 %, suivi par le cancer colorectal (10 %) et le cancer du poumon (7 %).

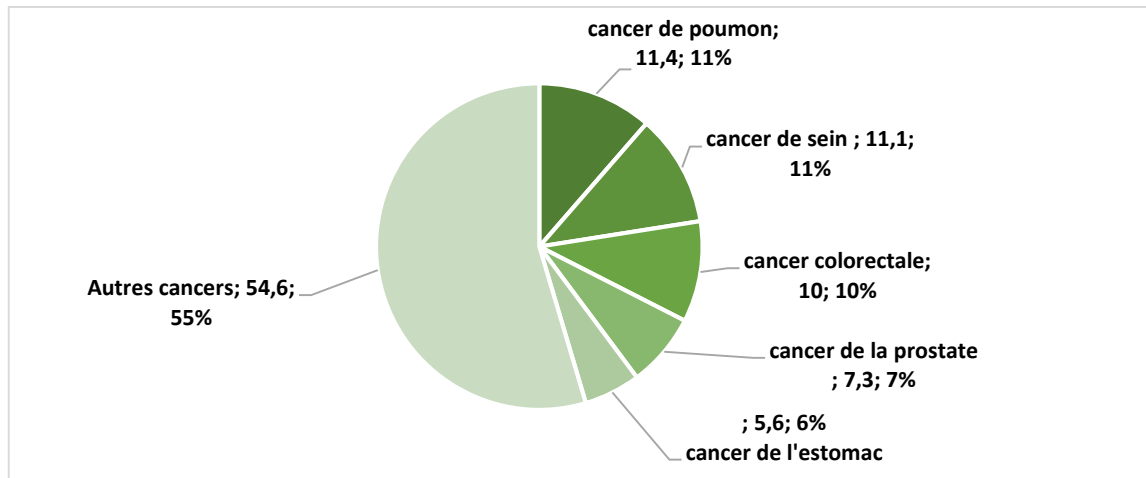


Figure 04 : Incidence du cancer dans le monde en 2020.

Selon les dernières données publiées par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 2018, le taux d'incidence standardisé pour le cancer en Algérie était de 108,9 nouveaux cas de cancer diagnostiqués chaque année pour 100 000 habitants, Cette incidence était plus élevée chez les hommes que chez les femmes. chez les hommes, les cancers les plus fréquents étaient le cancer de la prostate, représentant 20,6% des nouveaux cas, suivi du cancer du poumon avec 13,1% des nouveaux cas, et du cancer colorectal avec 8,9% des nouveaux cas. Chez les femmes, le cancer du sein était le plus fréquent, représentant 32,8% des nouveaux cas, suivi du cancer colorectal avec 13,3% des nouveaux cas, et du cancer du col de l'utérus avec 7,1% des nouveaux cas.

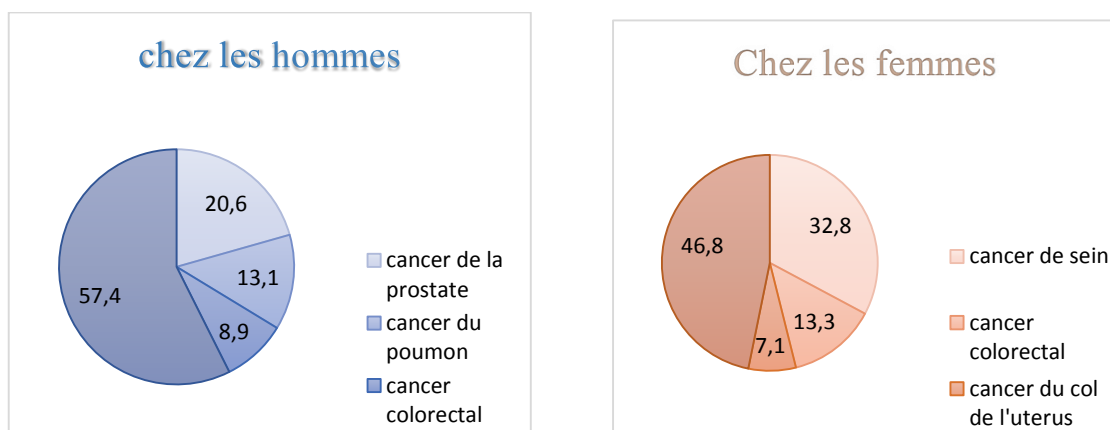


Figure 05 : Incidence du cancer en Algérie en 2018 chez l'homme et la femme

#### 4. La cancérogenèse

Le cancer se présente habituellement comme une tumeur formée d'une masse cellulaire qui est l'aboutissement d'une série de transformation pouvant se dérouler sur une période de plusieurs années. La cancérogenèse est donc un processus complexe multi-séquentiel menant une cellule de l'état sain à un état précancéreux et, finalement, à un stade précoce de cancer. Le développement du cancer se divise en trois grandes étapes initiation, promotion et progression (**Medi-Sphere, 1998**).

##### 4.1. L'initiation

L'initiation est la première phase de la cancérogenèse. Elle ne concerne qu'une seule cellule qui est ainsi "initiée" sur la voie de la cancérisation (**Scotté, 2002**). Cette étape correspond à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, ...). la transformation maligne ne touche qu'une cellule (leucémie myéloïde chronique) ou un petit nombre de cellule (cancer du sein, de l'estomac, de la peau) (**Dustin et al., 1981**). Les altérations du matériel génétique sont de différents types selon qu'il s'agit de mutations, d'aberration chromosomiques ou de dommages primaires de l'ADN. Si cette altération est stabilisée après une ou deux réplifications cellulaires, les cellules sont alors dites "initiaées". L'exposition à des agents initiateurs peut induire une mutation dans un proto-oncogène ou des gènes ·suppresseurs de tumeurs. Ces gènes interviennent entre autres dans la transduction des signaux mitogènes, le contrôle de la transcription et la régulation du cycle cellulaire. Les cellules perdent le contrôle de la division homéostatique, de la différenciation ou de la mort cellulaire programmée (apoptose) (**Volgestein et Finzler, 1993**).

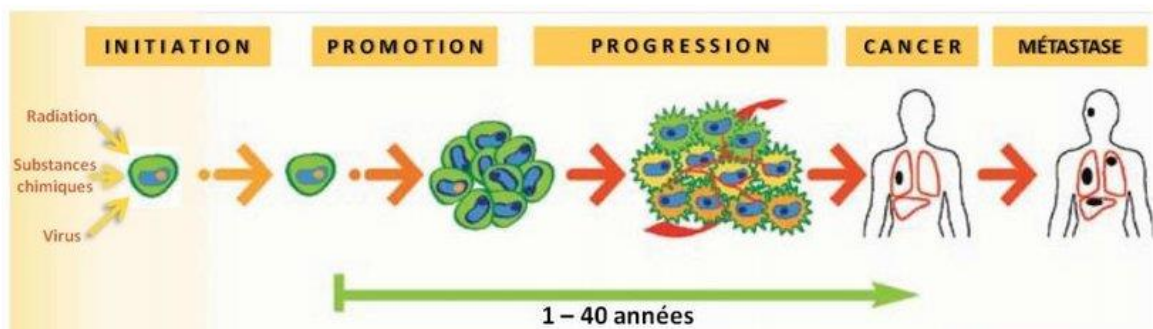
##### 4.2. La promotion

La promotion est un processus pouvant se prolonger pendant plusieurs décades au cours duquel la cellule initiée se transforme en cellule pré-néoplasique (**Planas et Weinberg, 1997**). Cette phase se traduit par une multiplication active des éléments cellulaires. Elle est la conséquence de perturbations de mécanismes régulateurs de la prolifération cellulaire. Elle résulterait de l'action prolongée (plusieurs années) de facteurs promoteurs (carcinogènes) dont l'action s'exercerait sur les cellules par le truchement de la membrane cellulaire (**Yaker , 1985**).

##### 4.3. La progression

Au cours de cette phase, les cellules pré-néoplasiques évoluent en cellules néoplasiques ou cancéreuses correspond à un emballement du processus tumoral dû à l'incapacité de l'organisme de reconnaître comme anormales persistance du facteur causal ou à des

perturbations dans les mécanismes de défense (**Planas et Weinberg, 1997**). Cette phase se caractérise par une grande instabilité génomique faisant appel à des remaniements de gènes et/ou de chromosomes, à des translocations, des recombinaisons, des amplifications de gènes. Des mutations d'oncogènes et/ou de gènes suppresseurs de tumeurs sont également impliquées dans cette étape de progression (**Boyer *et al.*, 1999**). Une fois formées, les tumeurs malignes constituées d'un nombre considérable de cellules peuvent envahir les tissus avoisinants ou essaimer vers d'autres organes et former des tumeurs secondaires appelées métastases (**Planas et Weinberg, 1997**).



**Figure 06** : les étapes de la carcinogenèse (**Béliveau et Gingras , 2007**).

## 5. Traitements du cancer

### 5.1. Définition

Les anticancéreux sont des médicaments anti tumoraux destinés à bloquer la prolifération des cellules cancéreuses, peuvent également toucher les cellules saines. Ils permettent la rémission voire dans certaines cas, la guérison du malade, aussi pour adapter en vue de freiner l'évolution de la maladie afin de garantir la meilleur qualité de vie possible. Le traitement doit toujours être adapté aux caractéristiques particulières de chaque cancer (**Pierre, 2005**).

### 5.2. Type de traitement

Il existe de très nombreuses formes de cancer, différents traitements peuvent être instaurés suite au diagnostic de ces pathologies. Ceux-ci sont mis en place après une réunion de concertation pluridisciplinaire entre plusieurs médecins de spécialités différentes afin de définir la prise en charge la plus adaptée à chaque patient. Les principaux traitements existants aujourd'hui sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées ainsi que l'immunothérapie, ils sont utilisés seuls ou associés entre eux. Le choix du protocole thérapeutique dépendra à la fois du cancer à traiter

et du profil du patient. Il est important que le protocole soit achevé dans un laps de temps défini pour obtenir le résultat thérapeutique attendu (**OMS, 1994**).

### **5.2.1. La chirurgie**

La chirurgie est un traitement local du cancer, utilisé en première intention, c'est le traitement des cancers le plus ancien. Le but de la chirurgie est d'enlever la tumeur ou l'organe atteint et les cellules cancéreuses qui pourraient être à proximité. Utilisée seule dans des formes localisées de cancers, elle est sinon plutôt couplée soit à la chimiothérapie, soit à la radiothérapie ou aux deux (**Coffey et al., 2003**).

### **5.2.2. La radiothérapie**

La radiothérapie s'inscrit dans un projet thérapeutique, elle apparaît cependant quasi incontournable puisqu'elle est programmée dans 2/3 des schémas thérapeutiques. Les protocoles de radiothérapie sont définis principalement en fonction du type de tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade (**Antoni et al., 2016**).

Il existe plusieurs types de la radiothérapie :

**La radiothérapie externe** : Aussi appelée radiothérapie transcutanée, c'est un traitement locorégional des cancers utilise plusieurs types des rayonnements pour détruire les cellules tumorales,

Des photons : utilisés pour les tumeurs profondes, ils sont capables de pénétrer profondément dans le corps tout en épargnant la peau.

Des électrons : utilisés pour les traitements superficiels, il faut administrer des doses élevées jusqu'à quelques centimètres de la surface de la peau et une petite dose au-delà.

Des protons : utilisés pour les cancers pédiatriques, les cancers du crâne et certaines tumeurs de la colonne vertébrale (**Nicolas et al., 2019**).

**La radiothérapie métabolique** : ou bien la radiothérapie interne, consiste à administrer des éléments radio-pharmaceutiques qui vont se fixer sur les cellules cancéreuses et les détruire, utilisée dans le cancer de la thyroïde ou les métastases osseuses.

**La curiethérapie** : repose sur l'implantation d'une source radioactive à l'intérieur du corps du patient, utilisé dans les cancers de la prostate, du col de l'utérus, du sein ou de la peau (**Hennequin et Mazon, 2013**).

La radiothérapie implique la délivrance locale de rayons ou de rayonnements ionisants, qui peuvent causer des dommages importants au niveau de l'ADN. Les dommages moléculaires sont souvent causés par des effets dits indirects, un phénomène dans lequel le rayonnement provoque l'ionisation des molécules d'eau, qui forment alors des radicaux libres, qui

endommagent eux-mêmes des molécules critiques telles que les protéines, les lipides et les acides nucléique (**Hall, 1988**). La liaison des radicaux libres avec l'ADN entraîne des anomalies chromosomiques importantes, qui sont considérées comme un facteur majeur dans le processus de mort cellulaire. Dans la plupart des cas, la mort cellulaire ne survient pas immédiatement, mais lors de la division cellulaire suivante : c'est la mort mitotique, assimilable à une perte de capacité reproductive (**Laprie et al., 2016**).

### **5.2.3. Les traitements médicamenteux**

Différents traitements médicamenteux sont utilisés dans la lutte contre le cancer, tels que la chimiothérapie, qui utilise des médicaments puissants pour détruire les cellules cancéreuses, la thérapie ciblée, qui vise spécifiquement les protéines nécessaires à la croissance des cellules cancéreuses, l'immunothérapie, qui stimule le système immunitaire pour combattre le cancer, l'hormonothérapie, qui bloque l'effet des hormones sur les cellules cancéreuses (**François et al., 2001**).



**Chapitre 03 :**  
**La chimiothérapie**  
**Cytotoxique**

### III. La chimiothérapie cytotoxique

#### 1. Définition

La chimiothérapie est le traitement le plus connu en oncologie, ayant pour but de ralentir la croissance des cellules tumorales ou de les détruire. Contrairement à la chirurgie et à la radiothérapie, c'est un traitement par voie systémique, agissant sur tout l'organisme, et pouvant être utilisé sur des cancers métastatiques (PETEL, 2019). Le tableau sous-dessus présente différents types de chimiothérapie, classés en fonction de leur but et de leur mode d'action.

**Tableau 01** : Les types de la chimiothérapie cytotoxique (Vuillet *et al.*, 2014).

1. la chimiothérapie curative	C'est la chimiothérapie qui constitue l'étape majeure (complémentaire à une autre étape le plus souvent), et qui peut amener la guérison du malade
2. la chimiothérapie adjuvant	Utiliser après une chirurgie ou la radiothérapie, elle est pour diminuer les risques de récurrence locale ou à distance
3. la chimiothérapie néo-adjuvant	Utiliser avant une chirurgie ou la radiothérapie, elle est pour diminuer la taille de la tumeur, les risques de récurrence du cancer et de faciliter ainsi l'opération
4. la chimiothérapie palliative	En attendant ces chimiothérapies qu'elles prolongent la vie des patients et qu'elle en améliore le confort
5. la chimiothérapie ablative	Est utilisée en préparation d'une greffe de moelle osseuse ou de cellule souche

#### 2. Mécanisme d'action

##### 2.1. Agent alkylant

L'agent alkylant est une substance organique capable d'introduire sur une molécule donnée un groupement hydrocarboné, appartient à la plus ancienne classe de médicaments anticancéreux. Les agents alkylants ciblent principalement la double hélice de l'ADN, mais peuvent également réagir avec les protéines (BenAbid *et al.*, 2007). Les agents alkylants sont des entités électrophiles pouvant réagir avec des groupements nucléophiles de l'ADN ou des protéines et y transférer de manière covalente des groupements alkylés (méthyles ou éthyles). Cette alkylation des bases de l'ADN est responsable des effets cytotoxiques de ces médicaments, car elle interfère avec les processus nécessaires à la division cellulaire, comme la réplication ou la transcription, exemple : carboplatine (Pourquier, 2011).

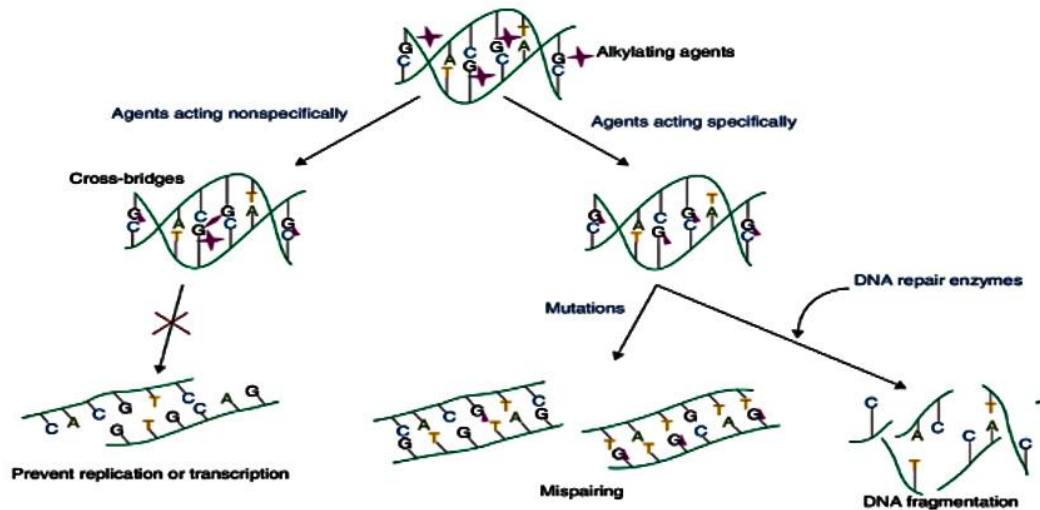


Figure 06 : Mécanismes d'action des agents alkylants (Ralhan et Kaur, 2007).

## 2.2. Antimétabolites

Les antimétabolites sont des molécules antagonistes qui sont synthétisées chimiquement et qui possèdent une structure similaire aux produits naturels. Constitutifs de familles de molécules antinéoplasiques dont certaines sont très anciennes. Leur mécanisme d'action est basé sur le concept d'inhibition de la synthèse des composants de l'ADN afin d'empêcher la réplication de l'ADN dans les cellules. D'une part, ce sont des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques qui agissent comme des leurres car, structurellement similaires aux bases azotées ou aux nucléosides, ils conduisent à des acides nucléiques anormaux, exemple : 5 fluorouracile (antipirimidine), fludarabine (antipyrine). D'autre part, des analogues foliques capables d'inhiber les réactions de synthèse de ces mêmes composants, réactions qui utilisent les coenzymes foliques lors de nombreuses étapes (Lansiaux, 2011).

## 2.3. Agents de fuseau

Les agents de fuseau interagissent avec le cytosquelette. Il existe deux types des agents :  
 Inhibiteurs de polymérisation des tubulines en microtubules : se fixent à l'une des extrémités de la tubuline, l'empêchant ainsi de se lier de cette extrémité avec d'autres molécules. Ceci engendre un encombrement spatial empêchant tout allongement du microtubule bloquant donc la polymérisation du microtubule et la mise en place du fuseau mitotique. Les chromatides ne se sépareront pas et la mitose se retrouve bloquée au stade métaphase.

Inhibiteurs de dépolymérisation des microtubules en tubuline : inversement, certains poisons se fixent aux microtubules les empêchant ainsi de dépolymériser. Les

microtubules deviennent rigidifiés ce qui aboutit à la mort de la cellule en phase de mitose (Vuillet *et al.*, 2014).

#### **2.4. Inhibiteurs de la topoisomérase**

Les inhibiteurs de la topoisomérase I (exemple : dérivés de la camptothécine) et topoisomérase II (exemple : amsacrine) empêchent la reconstitution de l'ADN après la formation du complexe de clivage (ce sont des stabilisateurs de clivage), entraînant l'arrêt de la réplication et l'apoptose. L'anti-topoisomérase II est avant tout un antibiotique. En fait, les anthracyclines et leurs composés apparentés sont des intercalants. Ils ont une conformation qui favorise le déroulage de l'ADN, empêchant ainsi la progression des ADN et ARN polymérasés. Comme d'autres intercalants, il inhibe la réplication et la transcription du génome (Vigneron, 2006).

#### **2.5. Inhibition du protéasome**

Les protéasomes sont des sites majeurs de dégradation des protéines dans les cellules eucaryotes, l'inhibition du protéasome peut également augmenter la sensibilité des cellules tumorales aux cytotoxines en raison du rôle pro-apoptotique du protéasome. En empêchant la dégradation des topoisomérases I et II, il restaure la sensibilité des cellules tumorales aux inhibiteurs des topoisomérases I (irinotécan, topotécan) et topoisomérase II (anthracyclines, étoposide), exemple : bortézomib (Alexandre, 2005).

### **3. Les effets cliniques**

La chimiothérapie est un traitement couramment utilisé pour combattre le cancer. Il utilise des médicaments puissants pour détruire les cellules cancéreuses dans le corps. Cependant, ces médicaments peuvent également affecter les cellules saines du corps. Les effets cliniques recherchés de la chimiothérapie dépendent du type de cancer, du stade de la maladie et des objectifs de traitement. Les principaux effets cliniques recherchés incluent la réduction de la taille de la tumeur, la destruction des cellules cancéreuses, le contrôle de la croissance des cellules cancéreuses, la réduction des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie (Biedermann *et al.*, 2001). Par exemple, dans le cas d'un cancer du sein, la chimiothérapie peut être administrée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur et faciliter l'opération. Après la chirurgie, la chimiothérapie adjuvante est utilisée pour détruire les cellules cancéreuses restantes et réduire le risque de récurrence (Clere, 2016).

Dans d'autres cas, la chimiothérapie peut être utilisée comme traitement principal, par exemple dans les cancers du sang tels que la leucémie. Les médicaments de chimiothérapie sont administrés pour détruire les cellules cancéreuses présentes dans le sang et la moelle osseuse, permettant ainsi une rémission de la maladie (Jacque et Leblond, 2019).

La chimiothérapie peut également être utilisée pour contrôler la propagation du cancer dans d'autres parties du corps, en réduisant la taille des métastases ou en prévenant leur apparition. Cela peut aider à prolonger la survie des patients et à améliorer leur qualité de vie (**Guillamo et al ., 2008** ). Bien que la chimiothérapie puisse entraîner des effets secondaires indésirables en raison de son impact sur les cellules saines, des mesures sont prises pour atténuer ces effets et les patients sont étroitement surveillés pendant le traitement (**Bouché et al ., 2010**).

#### **4. Les effets indésirables et toxiques**

Les effets indésirables peuvent se présenter de manière aiguë ou chronique, selon la durée et la gravité des symptômes. Les effets indésirables aigus se manifestent généralement peu de temps après une exposition à un médicament, un traitement ou une substance spécifique. En revanche, les effets indésirables chroniques peuvent se manifester de différentes façons, en fonction du système corporel affecté.

##### **4.1. Toxicité aiguë**

###### **4.1.1. Toxicité hématologique**

L'hématotoxicité est un effet secondaire courant de la chimiothérapie qui affecte la production et la fonction des cellules sanguines. Cela comprend une diminution des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes dans le corps. Ces effets résultent de l'endommagement de la moelle osseuse, où les cellules sanguines sont produites. Les symptômes courants de l'hématotoxicité comprennent la fatigue, la faiblesse, les ecchymoses et les saignements faciles, les infections fréquentes, la pâleur de la peau et des muqueuses, ainsi que la fièvre (**Singh et al., 2010**) . L'anémie chimio-induite est une conséquence de la diminution des globules rouges, entraînant une capacité réduite du sang à transporter l'oxygène dans tout le corps. La thrombocytopénie, quant à elle, se caractérise par une diminution du nombre de plaquettes, augmentant le risque de saignements même en cas de blessures mineures. La leucopénie est une diminution du nombre de globules blancs, ce qui augmente le risque d'infections graves, y compris les infections bactériennes et fongiques (**Bouatay et al., 2013**).

###### **4.1.2. Toxicité digestive**

La chimiothérapie peut causer divers effets secondaires digestifs, tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées, de la constipation, des mucites et des stomatites, ainsi qu'une perte d'appétit. Les nausées et les vomissements peuvent survenir à différents moments du

traitement et peuvent être classés selon leur gravité (**Kamen *et al.*, 2014**) . Ils peuvent entraîner une perte de poids et une détérioration de la qualité de vie. Les diarrhées sont provoquées par des lésions de la muqueuse intestinale, tandis que la constipation est causée par le ralentissement du mouvement des muscles intestinaux. Les mucites et les stomatites affectent la bouche, la gorge et l'œsophage, entraînant des ulcères, des plaies et des douleurs, ce qui peut affecter l'alimentation et la parole. La perte d'appétit, souvent liée à des altérations des papilles gustatives et à la fatigue, peut avoir des conséquences sur la nutrition et la santé globale des patients atteints de cancer (**Battu, 2015**).

#### **4.1.3. Toxicité cutanée**

La toxicité cutanée est un effet secondaire fréquent de la chimiothérapie. Elle se manifeste par des rougeurs, des irritations, une sécheresse, des démangeaisons et une sensibilité accrue au soleil. La perte de cheveux est l'un des effets les plus connus, touchant tous les poils du corps. Cependant, la repousse des cheveux est généralement observée après la fin du traitement, bien qu'ils puissent avoir une texture, une couleur ou une densité différente (**Hoorne, 2003**). La xérose, caractérisée par une sécheresse excessive de la peau, est également courante chez les patients sous chimiothérapie. Elle peut entraîner une peau sèche, rugueuse, fissurée et squameuse, principalement sur le visage, les mains, les bras et les jambes (**Clere, 2016**). La photosensibilisation est une réaction de la peau à la lumière, rendant la peau plus sensible aux rayons UV du soleil. Certains médicaments de chimiothérapie peuvent provoquer une réaction inflammatoire de la peau en présence de rayons UV, se traduisant par des rougeurs, des irritations, des démangeaisons, des cloques et des décolorations cutanées (**Battu, 2019**) .

#### **4.1.4. La toxicité rénale**

Certains médicaments anticancéreux, tels que les dérivés du platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine), le méthotrexate et la gemcitabine, sont connus pour présenter une toxicité rénale. Cette toxicité peut être causée par plusieurs mécanismes, notamment des lésions directes des cellules rénales, une réduction de la circulation sanguine rénale, des dommages oxydatifs causés par des radicaux libres, la production de produits métaboliques toxiques et l'interaction avec d'autres médicaments néphrotoxiques (**Zimmer-Rapuch *et al.*, 2013**).

La toxicité rénale induite par la chimiothérapie peut entraîner une altération de la fonction rénale, une diminution de la capacité de filtration des déchets et des substances nocives du sang. Il est important de surveiller attentivement la fonction rénale des patients sous chimiothérapie et de prendre des mesures pour prévenir ou atténuer la toxicité rénale lorsque

cela est nécessaire, notamment en ajustant les doses des médicaments ou en évitant l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (**Bentley et al., 2010**).

## **4.2. La Toxicité chronique**

### **4.2.1. La toxicité cardiaque**

La cardiotoxicité liée aux chimiothérapies peut être classée en cardiotoxicité aiguë ou subaiguë, et cardiotoxicité chronique précoce ou tardive. La cardiotoxicité aiguë survient généralement pendant ou peu de temps après une perfusion intraveineuse de l'agent chimiothérapeutique, et peut se manifester par des arythmies, des anomalies de la repolarisation ventriculaire, des syndromes coronariens aigus ou une altération de la fonction myocardique (**Albini et al., 2010**). La cardiotoxicité chronique peut apparaître dans l'année suivant la fin du traitement (cardiotoxicité précoce) ou plus d'un an après la chimiothérapie (cardiotoxicité tardive). Elle se caractérise par un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique qui peut évoluer vers une insuffisance cardiaque irréversible (**Dolci et al., 2008**). La cardiotoxicité est rare avec certains agents, mais peut survenir chez > 20 % des patients traités par l'anthracycline (**Valeriano et al., 2005**). La cardiotoxicité liée aux chimiothérapies peut être influencée par divers facteurs de risque tels que la dose cumulée, la dose totale administrée, l'exposition aux rayonnements médiastinaux, l'âge, le sexe, l'administration concomitante d'autres agents cardiotoxiques, les antécédents cardiovasculaires et les déséquilibres électrolytiques. Certains médicaments chimiothérapeutiques peuvent causer des dommages aux cellules du muscle cardiaque en induisant l'apoptose, la nécrose, l'inhibition de la croissance cellulaire, la suppression de l'angiogenèse ou une altération de la capacité de réparation (**Vinita et Milap, 2000 ; Huang et al., 2010**).

La toxicité cardiaque peut être causée par divers mécanismes, tels que le dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif, l'altération de la signalisation cellulaire, l'inflammation et l'induction de l'apoptose. Ces mécanismes peuvent entraîner des dommages aux cellules cardiaques et affecter leur fonction. Dans le cas de l'anthracycline, une chimiothérapie largement utilisée, induisent des dommages mitochondriaux, des changements dans la production d'ATP et l'apoptose cellulaire, ainsi qu'une augmentation de la production d'espèces de radicaux libres qui affectent la membrane cellulaire (**Jones et al., 2006**).

### **4.2.2. La toxicité hépatique**

La chimiothérapie peut causer des lésions hépatiques, notamment des lésions vasculaires et une stéato-hépatite non alcoolique. Les lésions vasculaires, connues sous le nom de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), sont plus fréquentes avec l'oxaliplatine et peut

augmenter la morbidité postopératoire lors d'interventions chirurgicales majeures ou après de nombreux cycles de chimiothérapie. La stéato-hépatite est plus fréquente avec l'irinotécan, augmente également les complications et la mortalité postopératoires, surtout chez les patients ayant un indice de masse corporelle élevé (**Catherine et Stéphane, 2010 ; Rubbia-Brandt, 2010**).

L'oxaliplatine induit des lésions hépatiques par le stress oxydatif, la peroxydation lipidique et la réduction des antioxydants. L'irinotécan peut provoquer une hépatotoxicité en affectant les membranes mitochondriales, augmentant les espèces réactives de l'oxygène. Les lésions sinusoidales sont également dues à ces espèces réactives. Les patients avec une stéatose hépatique non alcoolique préexistante sont plus susceptibles de subir des dommages supplémentaires dus à la chimiothérapie (**Lu et al., 2020 ; Miyamura et al., 2016**).

#### **4.2.3. La toxicité pulmonaire**

La chimiothérapie conventionnelle peut entraîner diverses complications pulmonaires, telles que la pneumonite, l'œdème pulmonaire, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'autres lésions pulmonaires. Les médicaments couramment associés à ces problèmes sont la bléomycine, le busulfan, le cyclophosphamide, le méthotrexate, l'amiodarone, la nitrofurantoïne, les sels d'or et la minocycline. Les personnes âgées de plus de 70 ans et celles ayant déjà des problèmes pulmonaires sont plus susceptibles de développer ces complications (**Réty et al., 2004 ; Leger et al., 2017**).

La toxicité pulmonaire induite par *la bléomycine* est principalement causée par l'interaction de ce médicament avec l'ADN, la production de radicaux libres d'oxygène, l'inflammation pulmonaire et la fibrose. La bléomycine endommage l'ADN des cellules pulmonaires, provoque la formation de radicaux libres d'oxygène et déclenche une cascade inflammatoire. Cette inflammation chronique conduit à une accumulation excessive de tissu conjonctif dans les poumons, provoquant une fibrose pulmonaire et une altération de la fonction pulmonaire normale (**Biya et al., 2016**). *Le méthotrexate* attribuée à plusieurs mécanismes. Le méthotrexate peut causer des dommages directs aux cellules pulmonaires, provoquer une réaction inflammatoire dans les poumons, altérer la réparation de l'ADN et perturber la fonction des cellules endothéliales dans les vaisseaux sanguins pulmonaires (**Jakubovic et al., 2013**).

#### **4.2.4. La toxicité neurologique**

La chimiothérapie peut provoquer des toxicités neurologiques, tant au niveau du système nerveux périphérique que central. Les mécanismes de toxicité comprennent des dommages directs aux cellules nerveuses, des altérations de la fonction mitochondriale, des réactions inflammatoires, une altération de la fonction vasculaire et une réponse immunitaire. Certains



médicaments anticancéreux couramment associés à ces toxicités comprennent les alkylants, les antimétabolites et les alcaloïdes végétaux. Les patients âgés, ceux ayant des troubles pulmonaires préexistants et ceux ayant une exposition antérieure à des traitements anticancéreux sont plus susceptibles de développer des toxicités neurologiques. Les signes cliniques de toxicité neurologique peuvent inclure une altération du niveau de conscience, des convulsions, des troubles du comportement et des déficits moteurs (**Legriél et Azoulay, 2012 ; Travis, 2014**).

#### **4.2.5. Perturbation des fonctions génitales et gonadique, risque mutagène**

Les agents de chimiothérapies, surtout les alkylants si elle contient de la procarbazine et/ou du cyclophosphamide, est la plus nocive pour le fonctionnement gonadique. elle peut entraîner chez les hommes une stérilité transitoire ou définitive, des perturbations du cycle menstruel ou une ménopause précoce chez les femmes, ainsi que des mutations responsables d'accidents de reproduction, de malformations congénitales ou de maladies génétiques chez la descendance (**ven der kaaij et al., 2010**).

##### **4.2.5.1. Effets stérilisants de la chimiothérapie**

Un traitement par chimiothérapie, en particulier avec des doses élevées d'agents alkylants, peut entraîner une oligo- ou une azoospermie prolongée chez la plupart des hommes, soit environ 90 à 100% d'entre eux. Les agents de chimiothérapie peuvent endommager les cellules responsables de la production de sperme, entraînant leur destruction ou leur dysfonctionnement. Certains médicaments peuvent également perturber le processus de production de spermatozoïdes ou causer des dommages à l'ADN des spermatozoïdes. Il est donc important d'informer les patients sur les effets néfastes potentiels de la chimiothérapie sur la fertilité masculine et de discuter des options de préservation de la fertilité avant le début du traitement (**Jennifer, 2013**).

La chimiothérapie peut avoir des effets néfastes sur la fertilité chez les femmes, entraînant une insuffisance ovarienne chimio-induite (IOC). L'IOC dépend du type d'agent cytotoxique, des doses administrées et de l'âge des patientes. Les agents alkylants, en particulier le cyclophosphamide à fortes doses, sont associés à une IOC sévère, surtout chez les femmes de plus de 40 ans. Ces agents peuvent endommager ou détruire les cellules folliculaires des ovaires, entraînant une réduction de la réserve ovarienne et une diminution de la fertilité. La chimiothérapie peut également provoquer une apoptose, une mort cellulaire programmée, affectant les cellules folliculaires et entraînant une diminution de la quantité et de la qualité des ovules. Les déséquilibres hormonaux induits par la chimiothérapie peuvent perturber l'ovulation et la maturation des ovules, contribuant ainsi à l'IOC (**Laurie et al., 2020**).

##### **4.2.5.2.Effet mutagènes**

Les agents de chimiothérapie peuvent être mutagènes, provoquant des mutations chromosomiques et génétiques qui se traduisent par des effets visibles tels que des malformations congénitales, des maladies génétiques et des morts in utero. Pendant la grossesse, ces médicaments peuvent traverser la barrière placentaire et affecter le développement du fœtus, en particulier pendant le premier trimestre. Les cellules en croissance rapide, comme les cellules sanguines, les cellules du système nerveux central et les cellules germinales, sont particulièrement sensibles aux effets néfastes de la chimiothérapie. Certains médicaments, tels que le méthotrexate et la thalidomide, présentent un risque élevé de malformations congénitales et de retard de croissance intra-utérin. Il est donc essentiel de prendre des précautions pour éviter l'exposition des femmes enceintes à ces agents de chimiothérapie et de discuter des risques potentiels avec les patients avant de commencer le traitement (**Beylot-Barry et al., 2019**).

#### **4.2.6. Risque carcinogène**

L'apparition d'un deuxième cancer, connue sous le nom de néoplasie secondaire, est une complication tardive possible de la chimiothérapie. Certains médicaments tels que les agents alkylants (comme la chlorméthine, le chlorambucil et la mélfalan) et antibiotiques (comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine et la mitomycine), peut entraîner des mutations génétiques qui augmentent le risque de développement ultérieur d'un second cancer (**Joly et al., 2019**). Dans la leucémie lymphoïde chronique, l'utilisation d'agents alkylants comme le chlorambucil ou la cyclophosphamide peut augmenter le risque de cancers du poumon, de la vessie et de la peau chez les patients traités et dans le cas du cancer du sein, certains traitements tels que l'hormonothérapie prolongée ou certaines chimiothérapies peuvent augmenter le risque de développer un second cancer du sein ou d'autres cancers comme ceux de l'utérus ou de l'ovaire (**catala, 1994**).

#### **4.2.7. Divers**

Certains médicaments de chimiothérapie peuvent provoquer des effets toxiques oculaires, osseuse peuvent affaiblir les os et augmenter le risque d'ostéoporose ou de fractures osseuses. Toxicité endocrinienne peuvent interférer avec la fonction des glandes endocrines, entraînant des déséquilibres hormonaux, toxicité auditive par les platines, peuvent causer des lésions de l'oreille interne et entraîner une perte auditive ou des problèmes d'audition et de toxicité cognitive, certains patients peuvent éprouver des troubles cognitifs, communément appelés "brouillard cérébral" ou "chimio-cerveau", qui incluent des difficultés de concentration, de mémoire, de raisonnement ou de résolution de problèmes (**Santucci et al., 2011**).

### **5. Le dosage des substances**

Le dosage sanguin peut être effectué pour surveiller la concentration du médicament dans le sang pendant le traitement. Le dosage sanguin est souvent réalisé pour déterminer si les concentrations sont suffisantes pour être efficaces contre le cancer tout en évitant les effets secondaires toxiques (**Groenland et al ., 2019**). La fréquence des dosages sanguins peut varier en fonction du protocole de traitement et de la réponse du patient. Dans certains cas, les dosages sanguins sont effectués quotidiennement pendant le traitement, tandis que dans d'autres cas, ils peuvent être effectués chaque semaine (**Desoize et Robert, 1994**). Les agents anticancéreux sont des médicaments qui subissent plusieurs tests de laboratoire pour déterminer le dosage sanguin. Il existe des tests communs pour les trois substances et des tests spécifiques pour chaque substance.

**Formulation numérique sanguine (FNS):** également appelée hémogramme complet, cet examen permet de surveiller les différentes cellules sanguines, notamment les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Les trois médicaments peuvent provoquer une diminution des globules blancs, ce qui augmente le risque d'infections, ainsi qu'une diminution des plaquettes, ce qui augmente le risque de saignement. La FNS permet de surveiller ces paramètres et d'ajuster la posologie du médicament si nécessaire (**Berthélémy, 2014**).

**Tests rénaux :** la mesure de la fonction rénale est importante car elle a des implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. La chimiothérapie peut également influencer la fonction rénale. Les tests sanguins qui peuvent être utilisés pour évaluer la fonction rénale sont : urée, créatinine, cystatine C ou 2 microglobuline (**Dussol, 2011**).

**Tests hépatique :** la chimiothérapie peut affecter la fonction hépatique. Des tests sanguins sont réalisés pour évaluer la fonction hépatique, tels que les enzymes hépatiques, L'alanine aminotransférase (ALAT, GPT) est une enzyme qui se trouve majoritairement dans le foie. Une élévation de son taux sérique signifie souvent une atteinte hépatocellulaire. Ce test est beaucoup plus spécifique d'une lésion hépatique. L'aspartate aminotransférase (ASAT, GOT) se trouve non seulement dans le foie mais également dans d'autres organes: le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes. Elle est donc peu spécifique. La phosphatase alcaline (PA) se trouve majoritairement dans le foie et les os. Tout comme la GGT, elle est un marqueur de cholestase, Le dosage concomitant de la GGT permet de déterminer l'origine de l'élévation de la PA: si celle-ci est normale, l'origine est osseuse, sinon elle est hépatique. Aussi le dosage de bilirubine peut réaliser pour l'évaluation de la fonction hépatique (**Jaunin-Stalder et al., 2009**).

**Les marqueurs tumoraux :** sont des substances présentes dans le corps qui peuvent être détectées et mesurées dans le sang, l'urine ou les tissus d'une personne atteinte de cancer. Ils peuvent aider à détecter la présence d'un cancer, à évaluer l'efficacité du traitement ou à détecter une récurrence. De plus, tous les cancers n'ont pas de marqueurs tumoraux spécifiques. Voici quelques exemples de marqueurs tumoraux : CA-125, CA 15-3 et CA 27.29, Antigène carcino-embryonnaire (ACE) (**Hadjarab et bouzid, 2019**).

**Immunoglobuline :** la chimiothérapie peut également affecter le système immunitaire en réduisant temporairement la production de certaines immunoglobulines, qui sont des glycoprotéines dotées d'une activité anticorps. Les tests d'immunoglobulines peuvent être utilisés dans le cadre du suivi et du traitement des patients sous chimiothérapie, en particulier cyclophosphamide dans le traitement des maladies auto-immunes (**Lapalus et Chevailler, 2000**).

**Fonction cardiaque :** en particulier, les anthracycline peuvent affecter la fonction cardiaque, pour le suivi de cette fonction il existe deux biomarqueurs, les peptides natriurétiques sont des hormones cardiaques impliquées dans la régulation de l'équilibre hydrique et de la pression artérielle, Les dosages sanguins de ces peptides peuvent fournir des informations précieuses sur l'état du cœur et aider à prendre des décisions cliniques. La troponine est une protéine présente dans les cellules musculaires cardiaques. Les dosages de troponine dans le sang sont utilisés comme marqueur diagnostique clé pour les lésions cardiaques (**Blaudszun et al., 2009**).

**Test de coagulation :** la chimiothérapie peut affecter le système de coagulation du corps, peuvent augmenter le risque de saignements ou de thrombose (formation de caillots sanguins) chez les patients sous chimiothérapie. Par conséquent, les tests de coagulation sont souvent utilisés pour évaluer et surveiller la fonction de coagulation chez ces patients. Temps de prothrombine (TP) et taux de prothrombine (TP%), ces tests évaluent la voie extrinsèque de la coagulation et mesurent le temps qu'il faut pour que le sang coagule. Le résultat est exprimé en secondes pour le TP et en pourcentage pour le TP%. Ces tests évaluent principalement la fonction du facteur de coagulation appelé facteur II (prothrombine), ainsi que les facteurs VII, X, V et fibrinogène (**Tripodi, 2009**).

Il existe différentes méthodes de dosage sanguin utilisées en laboratoire pour mesurer les concentrations de médicaments, de substances biologiques ou d'autres paramètres. Les plus couramment utilisées sont les suivantes :

**Spectrophotométrie :** Cette méthode utilise la mesure de l'absorbance de la lumière par une substance dans le sang. La quantité de lumière absorbée est directement liée à la concentration de la substance d'intérêt. La spectrophotométrie est souvent utilisée pour doser

des médicaments spécifiques ou pour évaluer les niveaux de certaines substances biologiques, telles que les enzymes hépatiques (**Pierre *et al.*, 1980**).

**Chromatographie :** La chromatographie est une méthode de séparation des composants d'un échantillon. Elle peut être utilisée pour doser les médicaments présents dans le sang. La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) est une technique couramment utilisée pour le dosage précis des médicaments (**Van Damme *et al.*, 1981**).

**Dosage immunologique :** Les dosages immunologiques sont basés sur la réaction antigène-anticorps spécifique. Ils peuvent être utilisés pour doser des substances telles que les hormones, les marqueurs tumoraux, les protéines spécifiques, etc. Les exemples de dosages immunologiques comprennent le test enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) et la réaction en chaîne par polymérase en temps réel (qPCR) (**Amouch *et al.*, 1970**).

Par exemple, le 5FU est un agent chimiothérapeutique couramment utilisé dans le traitement de certains types de cancer, notamment le cancer colorectal, le cancer de l'estomac, le cancer du sein et d'autres tumeurs solides. Les valeurs de référence pour le taux plasmatique de 5-FU dépendent de plusieurs facteurs, tels que le type de cancer traité, le protocole de traitement spécifique, l'état de santé du patient et la réponse individuelle au médicament (**Diaz-Rubio *et al.*, 1990**). Concentrations sanguines élevées de 5-FU peuvent être associées à des effets secondaires toxiques, tandis que des concentrations sanguines faibles de 5-FU peuvent indiquer une inefficacité du traitement. Par conséquent, la surveillance régulière du taux plasmatique de 5-FU est cruciale pour garantir l'efficacité et la sécurité du traitement contre le cancer (**Gamelin *et al.*, 1996**). La technique la plus largement utilisée pour le dosage du 5-fluorouracil (5-FU) dans le sang est la chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection dans le spectre UV (HPLC-UV). Cette méthode offre une sensibilité élevée, une sélectivité précise et une détection spécifique du 5-FU à une longueur d'onde dans le spectre UV (265 nm). Elle permet de séparer et de quantifier précisément le 5-FU dans un échantillon biologique, en limitant les interférences analytiques avec les composés endogènes présents (**Gamelin *et al.*, 1997**). D'autre technique exist, La technique d'immuno-analyse basée sur l'utilisation de nanoparticules est une autre méthode utilisée pour doser le 5-fluorouracil (5-FU) dans le sang. Cette méthode repose sur une réaction antigène-anticorps, où des anticorps spécifiques du 5-FU sont utilisés pour détecter et quantifier le médicament dans l'échantillon biologique (**Lemaitre *et al.*, 2018**).

#### **6. Traitements d'intoxication des anticancéreux :**

Les médicaments de l'intoxication des effets indésirables sont utilisés pour minimiser ou atténuer les effets secondaires indésirables associés à la chimiothérapie.

**6.1. Traitement d'intoxication rénale**

Les médicaments rénaux, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), peuvent être prescrits pour aider à traiter la fonction rénale (**Fatemeh *et al.*, 2017**).

**6.2. Traitement de toxicité cardiaque**

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ARA-II) sont couramment utilisés pour réduire la charge de travail sur le cœur et améliorer la fonction cardiaque en réduisant la tension artérielle. Des médicaments tels que l'énalapril et le losartan peuvent être prescrits dans ces cas. Les bêta-bloquants tel que le métoprolol et le carvedilol agissent en diminuant la fréquence cardiaque et la force de contraction du cœur, soulageant ainsi la tension sur le muscle cardiaque et améliorant la fonction cardiaque. Les diurétiques comme le furosémide peuvent également être prescrits pour traiter la toxicité cardiaque. Ils aident à réduire le volume sanguin et la pression artérielle en favorisant l'élimination de l'excès de liquide du corps (**Schlitt *et al.*, 2014**).

**6.3. Traitement de l'intoxication hépatique**

Les corticostéroïdes peuvent être prescrits pour réduire l'inflammation du foie induite par la chimiothérapie. Ces médicaments, tels que la prednisone, peuvent aider à atténuer l'inflammation et à réduire les dommages causés aux cellules hépatiques. En outre, des médicaments de soutien hépatique peuvent être utilisés pour maintenir la fonction hépatique pendant la chimiothérapie. Ces médicaments peuvent aider à soutenir les processus de détoxification et de régénération du foie. Des exemples de médicaments de soutien hépatique incluent le SAM-e (S-adenosylméthionine) et le liv.52, un mélange d'extraits de plantes bénéfiques pour le foie (**Santini *et al.*, 2003**).

**6.4. Traitement de l'intoxication pulmonaire**

Les corticostéroïdes, tels que la prednisone, peuvent être prescrits pour réduire l'inflammation pulmonaire et soulager les symptômes respiratoires. Ces médicaments sont utilisés pour atténuer la réponse inflammatoire dans les poumons et améliorer la fonction respiratoire. L'administration de médicaments bronchodilatateurs, tels que les inhalateurs à base de bêta-agonistes ou d'anticholinergiques, peut aider à soulager la constriction des voies respiratoires et faciliter la respiration (**Bernard-Genes *et al.*, 2018**). Dans les cas de

difficultés respiratoires sévères, une assistance respiratoire, telle que l'oxygénothérapie ou la ventilation mécanique, peut être nécessaire pour maintenir une oxygénation adéquate. La kinésithérapie respiratoire et la physiothérapie peuvent être recommandées pour aider à dégager les voies respiratoires, améliorer la capacité pulmonaire et favoriser la récupération respiratoire (Parrot *et al.*, 2018).

## **7. Les perspectives de traitements anticancéreux**

Au cours des dernières décennies, d'importants progrès ont été réalisés dans le domaine des traitements du cancer. Pour éviter la toxicité des médicaments de la chimiothérapie des nouvelles approches thérapeutiques ont émergé, offrant de l'espoir aux patients et élargissant les options de traitement disponibles. Ces avancées ont été rendues possibles grâce aux avancées technologiques, à la recherche scientifique et à une meilleure compréhension de la biologie du cancer. Les nouveaux traitements du cancer visent à cibler spécifiquement les cellules cancéreuses tout en minimisant les effets secondaires sur les cellules saines. Ils peuvent être classés en différentes catégories, dont certaines sont encore en développement et d'autres déjà disponibles en clinique. Parmi ces nouvelles approches, nous pouvons mentionner l'immunothérapie, la thérapie ciblée et la thérapie génique.

### **7.1. L'immunothérapie**

L'immunothérapie est une méthode révolutionnaire qui exploite le système immunitaire du corps pour combattre le cancer

#### **7.1.1. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire**

Également connus sous le nom d'immunothérapie par les points de contrôle, sont une classe de médicaments utilisés dans le traitement du cancer. Ces médicaments agissent en stimulant la réponse immunitaire du corps pour lutter contre les cellules cancéreuses. Le système immunitaire possède des mécanismes de régulation, appelés points de contrôle, qui aident à prévenir une réponse immunitaire excessive ou inappropriée. Cependant, les cellules cancéreuses peuvent exploiter ces mécanismes pour échapper à la détection et à la destruction par le système immunitaire. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire bloquent les protéines de régulation du système immunitaire, ce qui permet d'activer les cellules immunitaires pour attaquer les cellules cancéreuses de manière plus efficace (Dubois *et al.*, 2019). Les deux types d'inhibiteurs de points de contrôle les plus couramment utilisés sont les inhibiteurs de programmed death-1/ programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-

L1) et les inhibiteurs de cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4(CTLA-4). Les inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 fonctionnent en bloquant l'interaction entre les cellules cancéreuses exprimant PD-L1 et les lymphocytes T qui expriment PD-1. Cette interaction inhibe l'activité des lymphocytes T et empêche leur attaque contre les cellules cancéreuses. En bloquant cette interaction, les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 permettent aux lymphocytes T de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses. Les inhibiteurs de CTLA-4 agissent en bloquant une autre voie de régulation du système immunitaire. CTLA-4 est une protéine présente sur les lymphocytes T qui inhibe leur activation. En bloquant CTLA-4, les inhibiteurs de CTLA-4 libèrent cette inhibition et permettent aux lymphocytes T d'attaquer les cellules cancéreuses (**Fabre et al., 2016**). Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ont révolutionné le traitement de certains cancers, en particulier le mélanome, le cancer du poumon, le cancer du rein et le cancer de la vessie. Ils ont démontré une efficacité significative chez certains patients, entraînant une amélioration de la survie et une réponse durable dans certains cas. Cependant, tous les patients ne répondent pas de la même manière à ces traitements, et des effets indésirables peuvent survenir, notamment des réactions auto-immunes (**Dubois et al., 2019**).

### **7.1.2. La thérapie cellulaire adoptive**

La thérapie cellulaire adoptive est une approche de traitement du cancer qui consiste à utiliser les cellules immunitaires du patient ou de donneurs pour cibler et détruire les cellules cancéreuses. Cette forme de thérapie utilise principalement les lymphocytes T, qui sont des cellules immunitaires spécialisées dans la reconnaissance et la destruction des cellules anormales, y compris les cellules cancéreuses (**Harris et al., 2013**). Il existe différentes formes de thérapie cellulaire adoptive, mais les deux principales sont les suivantes :

**Thérapie cellulaire adoptive avec lymphocytes T autologues :** Dans cette approche, les lymphocytes T du patient sont prélevés, isolés et activés en laboratoire. Les cellules T activées sont ensuite multipliées en grand nombre et réinfusées dans le patient. Ces lymphocytes T spécifiquement activés sont capables de reconnaître et d'éliminer les cellules cancéreuses de manière plus efficace.

**Thérapie cellulaire adoptive avec lymphocytes T allogéniques :** Cette approche utilise les lymphocytes T provenant d'un donneur sain compatible. Les lymphocytes T du donneur sont prélevés, activés, multipliés et administrés au patient. Cette méthode peut être utilisée lorsque les lymphocytes T du patient sont insuffisamment fonctionnels ou lorsque des



cellules T génétiquement modifiées sont nécessaires pour cibler spécifiquement le cancer (**Yakoub-Agha *et al.*, 2017**).

Dans certains cas, les lymphocytes T utilisés dans la thérapie cellulaire adoptive peuvent être modifiés génétiquement pour exprimer des récepteurs d'antigène chimériques (CAR-T cells). Les CAR-T cells sont conçues pour reconnaître spécifiquement les antigènes présents à la surface des cellules cancéreuses, ce qui renforce leur capacité à cibler et à éliminer les cellules tumorales.

La thérapie cellulaire adoptive a montré des résultats prometteurs dans le traitement de certains cancers, en particulier les leucémies et les lymphomes. Cependant, elle reste un domaine de recherche en évolution, et son utilisation peut varier en fonction du type de cancer, des caractéristiques du patient et de la disponibilité des traitements (**Hartmann *et al.*, 2017**).

### **7.1.3. Vaccin thérapeutique**

L'immunothérapie spécifique ou vaccination antitumorale est une approche qui vise à stimuler spécifiquement le système immunitaire pour qu'il cible et attaque les cellules tumorales. Cela peut être réalisé en administrant des vaccins à base de peptides ou de protéines spécifiques du cancer, en utilisant des vecteurs viraux modifiés pour délivrer les antigènes du cancer aux cellules immunitaires, ou en rendant les cellules tumorales plus immunogènes par le biais de thérapies géniques. L'objectif principal est de renforcer la réponse immunitaire adaptative, en activant les lymphocytes T et en produisant des anticorps spécifiques du cancer, afin de reconnaître et de détruire les cellules tumorales. Cette approche est en cours de développement et offre de nouvelles perspectives pour le traitement du cancer en exploitant le potentiel du système immunitaire (**Leduc et Quoi, 2019**).

### **7.1.4. Les cytokines**

Les cytokines sont des molécules de signalisation sécrétées par divers types de cellules immunitaires, et elles jouent un rôle crucial dans la régulation de la réponse immunitaire et de l'inflammation. Dans le contexte du cancer, les cytokines peuvent avoir des effets variés sur la croissance et la progression tumorale. Certaines cytokines, telles que l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-8 (IL-8), sont considérées comme des cytokines pro-inflammatoires et peuvent favoriser la croissance des cellules cancéreuses. Elles peuvent stimuler la prolifération cellulaire, favoriser l'invasion des tissus environnants et stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour nourrir la tumeur

(néoangiogénèse). Par exemple, l'IL-6 est associée à la progression de nombreux types de cancers et peut contribuer à la résistance aux traitements. D'autres cytokines, comme l'interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ) et l'interleukine-12 (IL-12), ont des effets antitumoraux. Elles peuvent stimuler les cellules immunitaires, telles que les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (NK), pour attaquer les cellules cancéreuses. L'IFN- $\gamma$  a des propriétés antiprolifératives et peut inhiber la croissance tumorale, tandis que l'IL-12 favorise la production de cytokines antitumorales et renforce la réponse immunitaire (**Lee et Margolin, 2011**). Dans l'ensemble, la compréhension du rôle des cytokines dans le cancer est un domaine de recherche en évolution. Les études visent à mieux définir leurs fonctions spécifiques dans les différents types de cancer et à développer des approches thérapeutiques plus ciblées qui exploitent les propriétés antitumorales des cytokines tout en minimisant les risques pour les patients (**Berraondo et al., 2018**).

## **7.2. La thérapie ciblée**

Elles utilisent comme cible thérapeutique un élément de la cellule cancéreuse impliqué dans la croissance et/ou la prolifération de ces cellules (**Faure, 2015**). L'objectif de ce traitement est de freiner le développement de ces cellules en agissant à différents niveaux : sur les facteurs de croissance, sur leurs récepteurs ou sur des constituants intracellulaires, il est pour ralentir la croissance du cancer, détruire les cellules cancéreuses et aussi pour soulager les symptômes causés par le cancer (**Dreyer et al., 2009**).

### **7.2.1. Les inhibiteurs de kinases**

Les inhibiteurs de kinases sont largement utilisés dans le traitement du cancer. En raison de leur rôle central dans la régulation des voies de signalisation cellulaire, les kinases sont souvent altérées dans les cellules cancéreuses, ce qui contribue à la croissance tumorale et à la survie des cellules cancéreuses (**Spring et al., 2020**). Les inhibiteurs de kinases agissent en bloquant spécifiquement les kinases anormalement activées ou mutées présentes dans les cellules cancéreuses, interférant ainsi avec les voies de signalisation qui contribuent à la progression du cancer. En inhibant ces kinases, les médicaments peuvent ralentir la croissance des cellules cancéreuses, induire leur apoptose (mort cellulaire programmée) ou inhiber leur capacité à former de nouveaux vaisseaux sanguins pour se nourrir (angiogénèse) (**Coussy et al., 2021**). Cependant, il est important de noter que les inhibiteurs de kinases ne sont pas dépourvus d'effets secondaires. Comme ces médicaments peuvent également affecter les kinases normales dans les cellules saines, ils peuvent provoquer des effets

indésirables. Certains des effets secondaires courants comprennent la fatigue, les troubles gastro-intestinaux, les éruptions cutanées, les problèmes hépatiques et les anomalies du rythme cardiaque. L'utilisation des inhibiteurs de kinases dans le traitement du cancer est un domaine de recherche en évolution constante. De nouveaux médicaments et de nouvelles cibles de kinases sont continuellement étudiés pour améliorer l'efficacité du traitement et réduire les effets indésirables (**Deslandres *et al.*, 2008**).

### **7.2.2. Les thérapies par anticorps**

Les thérapies par anticorps représentent une classe de traitements prometteurs dans la lutte contre le cancer. Ces thérapies exploitent les propriétés spécifiques des anticorps, des protéines produites par le système immunitaire, pour cibler et neutraliser les cellules cancéreuses de manière sélective (**Sian, 2022**). Les anticorps monoclonaux sont des protéines produites en laboratoire qui sont conçues pour reconnaître et se lier spécifiquement à des antigènes présents à la surface des cellules cancéreuses. Certains anticorps monoclonaux sont conçus pour se lier à des antigènes spécifiques qui sont surexprimés sur les cellules cancéreuses, mais peu ou pas présents sur les cellules saines. En se liant à ces antigènes, les anticorps monoclonaux peuvent bloquer les voies de signalisation qui favorisent la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Cela peut entraîner l'arrêt de la prolifération tumorale, l'induction de l'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules cancéreuses ou le recrutement du système immunitaire pour détruire les cellules tumorales (**Collignon *et al.*, 2009**).

### **7.3. Thérapie génique**

La thérapie génique est une approche qui vise à traiter le cancer en modifiant génétiquement les cellules du patient. (**Ducloyer *et al.*, 2020**). Les vecteurs viraux ou d'autres vecteurs de livraison sont utilisés pour délivrer directement les gènes thérapeutiques dans les cellules du patient à l'intérieur de son corps. Ces gènes peuvent avoir divers effets, notamment une sensibilisation des cellules cancéreuses à d'autres traitements : Les gènes thérapeutiques peuvent être utilisés pour rendre les cellules cancéreuses plus sensibles à d'autres formes de traitement, comme la radiothérapie ou la chimiothérapie. Par exemple, en introduisant un gène qui produit une enzyme spécifique dans les cellules cancéreuses, on peut augmenter leur sensibilité à un médicament donné, et une suppression de la croissance tumorale : Les gènes thérapeutiques peuvent également être utilisés pour inhiber la croissance tumorale. Par exemple, on peut introduire des gènes qui produisent des protéines qui inhibent la division

cellulaire ou qui induisent la mort cellulaire programmée (apoptose) dans les cellules cancéreuses (**Calvet *et al.*, 2018**).

La thérapie génique est un domaine de recherche en plein essor dans le traitement du cancer. Bien que certaines approches, comme les cellules CAR-T, aient déjà été approuvées et utilisées en clinique, de nombreux essais cliniques sont en cours pour évaluer de nouvelles stratégies de thérapie génique et leur efficacité dans différents types de cancers.

# **Conclusion**

### **Conclusion:**

La toxicité des agents anticancéreux est une considération importante dans le traitement du cancer. Elle peut se manifester sous différentes formes, avec des effets toxiques graves, notamment la cardiotoxicité et la myélotoxicité qui affectent des organes sensibles et peuvent entraîner d'autres complications. D'autres types de toxicité, tels que l'hépatotoxicité, la toxicité rénale, la neurotoxicité, la pneumotoxicité et la toxicité cutanée, sont également possibles. Les effets indésirables aigus les plus couramment observés chez les patients sous traitement incluent l'alopécie, les nausées et vomissements, la fatigue, la diarrhée et la constipation.

La toxicité des anticancéreux peut varier en fonction de différents facteurs, notamment la dose prescrite, la durée du traitement, le type spécifique de médicament utilisé et la sensibilité individuelle du patient.

La recherche continue à explorer de nouvelles approches thérapeutiques pour réduire la toxicité des agents anticancéreux. Cela comprend le développement de médicaments plus spécifiques qui ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses, minimisant ainsi les dommages aux tissus sains. Parmi ces approches, L'immunothérapie, qui renforce la réponse immunitaire du patient contre les cellules cancéreuses, en utilisant des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire et en activant les lymphocytes T. La thérapie ciblée, qui bloque la croissance ou la propagation de la tumeur, quant à elle, utilise des inhibiteurs de protéine kinase et des anticorps monoclonaux pour cibler les altérations moléculaires spécifiques des cellules cancéreuses. Une autre approche prometteuse est la thérapie génique, qui consiste à modifier génétiquement les cellules du patient en introduisant directement des gènes thérapeutiques. Cette méthode vise à augmenter la sensibilité des cellules à d'autres traitements, ou à corriger des anomalies génétiques responsables de maladies. Ces approches montrent également des résultats prometteurs dans le traitement du cancer avec une toxicité réduite.

La recherche continue à explorer, l'espoir réside dans le développement de thérapies plus ciblées et moins toxiques, offrant de meilleures perspectives de guérison pour les patients atteints de cancer.

## Les références:

**Alberts B., Alexander J., Julian L., Martin R., Keith R., Peter W. (2002).** Molecular biology of the cell. *Garland science*. 1616.

**Albini A., Pannesi G., Donatelli F., et al. (2010).** Cardiotoxicité des anticancéreux : la nécessité de la cardio-oncologie et de la prévention cardio-oncologique. *J Natl Cancer Inst* **102**, 14–25.

**Alexandre, J. (2005).** Les inhibiteurs du protéasome. *La Revue de médecine interne*, **26(10)**, 812-815.

**Amokrane I. (2018).** Plus de 29000 décès en Algérie en 2018. Cancer. Disponible sur : <https://www.liberte-algerie.com/actualite/plus-de-29000-deces-en-algerie-en-2018-300373>

**Amouch P., Drouet J., Fine J. & Drouet A. (1970).** Technique de dosage des immunoglobulines par une méthode radio-immunologique en phase solide. *Revue Française de Transfusion* **13(2)**, 165–172.

**Antoni D., Bockel S., Deutsch E. & Mornex F. (2016).** Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. *Cancer/Radiothérapie* **20(6-7)**, 434–441.

**Battu C. (2015).** L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer et présentant une perte de poids. *Actualités Pharmaceutiques* **54(551)**, 51–54.

**Battu C. (2019).** La réaction de photosensibilité induite par les molécules anticancéreuses. *Actualités Pharmaceutiques* **58(585)**, 53–56.

**Béliveau et Gingras (2007).** Thèse d'exercice pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie - comparaison des systèmes de classification des agents cancérigènes causes de divergences et proposition d'équivalences.

**Ben Abid, F., Gazzah, A., Ousbane, A., Gutierrez, M., & Brain, E. (2007).** Les alkylants. *Oncologie*, **9(11)**.

**Bentley M.L., Corwin H.L. & Dasta J. (2010).** Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult : recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* **38**, 169-74.

**Bernard-Genest M., Pharm B & Méthot J. (2018).** Gestion et prévention des événements indésirables liés aux médicaments à l'urgence de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval (IUCPQ-UL): retombées de la participation du Pharmacien. *Pharmactuel* **51(1)**, 25.

**Berraondo P., Sanmamed M. F., Ochoa M. C., Etxeberria I., Aznar M. A., Pérez-Gracia J. L. & Melero I. (2018).** Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer* **120**, 6–15.

**Berthélémy S. (2014).** L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actualités Pharmaceutiques* **53(538)**, 53–55.

- Beylot-Barry M, Le Maitre M. & Goujon C. (2019).** Méthotrexate. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **146 (6-7)**, 459-465
- Biedermann B., Hess V., Meier G. & Herrmann R. (2001).** Principes de Chimiothérapie Eléments fondamentaux. *Curriculum* **40**, 985-989.
- Biya J., Stoclin A., Dury S., Le Pavec J., Mir O., Lazarovici J. & Michot J. (2016).** Consortium de détection et prise en charge des atteintes pulmonaires induites par la bléomycine. *Bulletin Du Cancer* **103(7-8)**, 651–661.
- Blaudszun G., Vuilleumier N. & Righini M. (2009).** Biomarqueurs cardiaques et embolie pulmonaire: stratification pronostique. *Revue Médicale Suisse* **5**, 2022-2027.
- Bouatay A., Chakroun T., Abdelkefi S., Youssef Y., Houissa B., Kortas M. & Yaccoub S. (2013).** Rôle des plaquettes réticulées dans le diagnostic différentiel des thrombocytopenies. *Revue Francophone Des Laboratoires* **2013(457)**, 61–65.
- Bouché O., Scaglia E. & Lagarde S. (2010).** Prérequis avant l'administration et prévention des effets secondaires d'une chimiothérapie pour cancer colorectal. *Bulletin du Cancer* **97(2)**, 265-280.
- Boyer B., Jouanneau J., Tucker G., Valles A., Sastre X., Moens G. & Thie1y J. (1999).** La métastase cancéreuse. *Médecine Sciences* **6**, 442.
- Calvet C., Lahlou G. & Safieddine S. (2018).** Progrès de la thérapie génique. *Médecine/sciences* **34(10)**, 842–848.
- Castro A., Vigneron S., Lorca T. & Labbé J.C. (2003).** La mitose sous surveillance. *Med sci* **19**, 307-317.
- Castro A., Vigneron S., Lorca T. & Labbé J.C. (2003).** La mitose sous surveillance. *Med sci* **19**, 307-317.
- Catala, Sophie. (1994)** Chimiothérapie anticancéreuse : principaux effets secondaires, traitements préventifs et curatifs des complications. *Thèse de doctorat*.
- Catherine J. & Stéphane B. (2010)** .Les toxicités hépatiques induites par les chimiothérapies. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive* **17(5)**, 25-30
- Clere N. (2016).** Prévention et traitement de la sécheresse cutanée. *Actualités Pharmaceutiques* **55(554)**, 39–41.
- Clere N. (2016).** Les traitements du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques* **55(558)**, 20–25.
- Coffey J., Wang J., Smith M., Bouchier-Hayes D., Cotter T. & Redmond H. (2003).** Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *The Lancet Oncology* **4(12)**, 760–768.
- Coffey J., Wang J., Smith M., Bouchier-Hayes D., Cotter T. & Redmond H. (2003).** Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *The Lancet Oncology* **4(12)**, 760–768.



**Collignon J., Gennigens C., Rorive A., Coucke P., Lifrange E., Maweja S., Fillet G. & Jerusalem G. (2009).** Monoclonal antibodies and breast cancer. Current therapeutic progress. *Rev Med Liege* **64(5-6)**, 279-83.

**Coussy F., Deluche E., Pistilli B., Ladoire S., Ferrero J. & Cottu P. (2021).** Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé. *Bulletin Du Cancer* **108(9)**, 843–854.

**De Jean-François M., Jean-Marc N. & Martine P. (2001)** .Thérapeutique du cancer. Springer. Edition (2).

**Deslandres M., Sibaud V., Chevreau C.& Delord J. (2008).** Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses : focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **135(1)**, 16–24.

**Desoize B., Robert J. (1994).** Individual dose adaptation of anticancer drugs. *European Journal of Cancer* **30(6)**, 844–851

**Desoize B., Robert J. (1994).** Individual dose adaptation of anticancer drugs. *European Journal of Cancer* **30(6)**, 844–851.

**Dewar J., Budzowska M. & Walter C. (2015).** The mechanism of DNA replication termination in vertebrates. *Nature* **525(7569)**, 345–350.

**Dewar J., Walter C. (2017).** Mechanisms of DNA replication termination. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **18(8)**, 507–516.

**Diaz-Rubio E., Aranda E., Martin M., Gonzales-Mancha R., Gonzales-Larriba J. & Barneto I.(1990).** Weekly high dose infusion of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* **26**, 727-9.

**Dolci A., Dominici R., Cardinale D., et al. (2008).** Marqueurs biochimiques pour la prédiction de la cardiotoxicité induite par la chimiothérapie : revue systématique de la littérature et recommandations. *Suis J Clin Pathol* **130**, 688–695.

**Dreyer C., Raymond E. & Faivre S. (2009).** Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *La Revue de Médecine Interne* **30(5)**, 416–424.

**Dubois M., Ardin C., André F., Scherpereel A. & Mortier L. (2019).** L'immunothérapie, une révolution en oncologie. *Médecine/sciences* **35(12)**, 937–945.

**Ducloyer J., Meur G., Cronin T., Adjali O. & Weber M. (2020).** La thérapie génique des rétinites pigmentaires héréditaires. *Médecine/sciences* **36(6-7)**, 607–615.

**Dussol B. (2011).** Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée* **26(1)**, 6–12.

**Dustin Pet Dourov N. (1981).** Leçon d'anatomie pathologique générale. Maloine éditeur, Paris (3ème édition) : 292-353. Editeur, Paris.

**Fabre E., Pécuchet N. & Cadranel J. (2016).** Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé. *Bulletin Du Cancer* **103(1)**, 138–143.

**Fachinetti D., Bermejo R., Cocito A., Minardi S., Katou Y., Kanoh Y. & Foiani M. (2010).** Replication Termination at Eukaryotic Chromosomes Is Mediated by Top2 and Occurs at Genomic Loci Containing Pausing Elements. *Molecular Cell* **39(4)**, 595–605.

**Fatemeh G.S., Hamid F. & Farahnak A. (2017).** Prevention of Chemotherapy-Induced Nephrotoxicity in Children with Cancer. *Int J Prev Med* **8**, 76.

**FAURE S. (2015).** Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actualités pharmaceutiques* **54(6)**, 57-58.

**François De Jean . Morère, Jean-Marc Nabholz, Martine Piccart .(2001)** .Thérapeutique du cancer. *Springer*. édition (2).

**Gamelin E. C., Danquechin-Dorval E. M., Dumesnil Y. F., Maillart P. J., Goudier M. J., Burtin P. C. & Larra F. G. (1996).** Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer* **77(3)**, 441–451

**Gamelin E., Boisdron-Celle M., Turcant A., Larra F., Allain P. & Robert J. (1997).** Rapid and sensitive highperformance liquid chromatographic analysis of halogenopyrimidines in plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci App* **695(2)**, 409–416.

**Genoux E. (2006).** Dérivés de flavonoïdes et de vérapamil comme ligands des transporteurs mrp1 et abcg2 : de la conception à l'activité anticancéreuse. *Thèse de doctorat de recherche : Chimie –biologie. Grenoble : université de Grenoble.* 7-29

**Groenland S., VanEerden R., Koolen S., Moès D., Désar I., Tow D., Imholz A., Reyners A., Gelderblom H., Mathijssen R., Huitema A. & Steeghs N. (2019).** Suivi thérapeutique pharmacologique des anticancéreux oraux - résultats préliminaires d'une étude prospective. *Annales d'oncologie* **30(5)**, 161.

**Groenland S.L., VanEerden R., Koolen S.L., Moès D., Désar I., Tow D., Imholz A., Reyners A., Gelderblom H., Mathijssen R., Huitema A. & Steeghs N. (2019).** Suivi thérapeutique pharmacologique des anticancéreux oraux - résultats préliminaires d'une étude prospective. *Annales d'oncologie* **30(5)**, 161.

**Guillamo J., Emery E., Busson A., Lechapt-Zalcman E., Constans J. & Defer G. (2008).** Traitement actuel des métastases cérébrales. *Revue neurologique* **164(6-7)**, 560-568.

**Hadjarab F, bouzid K. (2019).** Marqueurs tumoraux : Utilité en cancérologie et en pratique clinique. *EL HAKIM* **4(17)**, 40-48.

**Hall E J (1988).** The Physics and Chemistry of Radiation Absorption In Radiobiology for the Radiologist, Third Edition, Philadelphia, JB Lippincott Company, 2-16, 240-241.

- Harris, TJ et Drake, CG (2013).** Introduction à l'immunologie des tumeurs et à l'immunothérapie du cancer. *Journal pour l'immunothérapie du cancer*, **1 (1)**, 1-9.
- Hartmann J., Schübler-Lenz M., Bondanza A. & Buchholz C. (2017).** Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Molecular Medicine* **9(9)**, 1183–1197.
- Hennequin C., Mazon J. (2013).** Radiobiologie de la curiethérapie. *Cancer/Radiothérapie* **17(2)**, 81–84.
- Hoorne F. (2003).** L'alopécie. *Bulletin infirmier du cancer* **3(2)**, 8-17.
- Jacque N., Leblond V. (2019).** La leucémie lymphoïde chronique: mise au point. *La Presse Médicale* **48(7-8)**, 807-815.
- Jakubovic B., Donovan A., Webster P. & Shear N. (2013).** Methotrexate-Induced Pulmonary Toxicity. *Canadian Respiratory Journal* **20(3)**, 153–155.
- Jaunin-Stalder N., Pasche O. & Cornuz J. (2009).** Patient avec des tests hépatiques perturbés: que faire?. *Revue Médicale Suisse* **5**, 2410-2414.
- Jean-Pierre W. (2011).** Larousse médical. Edition 2.
- Jennifer M. (2013).** these de doctorate chemotherapeutic agents used to treat testicular cancer affect the sperm proteome, male fertility and progeny outcome.
- Joly, F., Ahmed-Lecheheb, D., Thierry-Vuillemin, A., Orillard, E., & Coquan, E. (2019).** Effets secondaires de la chimiothérapie des cancers testiculaires et suivi de l'après cancer. *Bulletin du Cancer*, **106(9)**, 805-811.
- Jones R.L., Swanton C. & Ewer M.S. (2006).** Cardiotoxicité des anthracyclines. *Expert Opin Drug Sat* **5**, 1659–1672
- Kamen C., Tejani M., Chandwani K., Janelins M., Peoples A., Roscoe J. & Morrow G. (2014).** Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *European Journal of Pharmacology* **722**, 172–179.
- Kara-ali W. (2017).** Effet des extraits de la plante médicinale Ruta montana sur la cardiotoxicité induite par la doxorubicine et sur la multi-drug résistances des cellules cancéreuses ovarien (A2780). *Thèse de doctorat : Biologie Cellulaire et Moléculaire /Option: Toxicologie Cellulaire et Moléculaire. Constantine : Université Frères Mentouri 1.* 157 P.
- Lansiaux, A. (2011).** Les antimétabolites. *Bulletin du cancer*, **98(11)**, 1263-1274.
- Lapalus E., Chevailler A. (2000).** Diagnostic biologique d'une immunoglobuline monoclonale. *Revue Française Des Laboratoires* **2000(327)**, 67–74.
- Laurie H., Elisabeth A., Charlotte C., Virginie C., Damien D., Ornit G., Catherine H., Romain I., Pascale L., Maria-Laura M. & Jean-François S. (2020).** Préservation de la fertilité chez la femme. *Groupe de travail PMA du GGOLFB* **25(5)**, 6-9.

**Le Centre International de Recherche sur le Cancer (2018)** .épidémiologie cancer en Algérie.

**Leal-Esteban L., Fajas L. (2020).** Cell cycle regulators in cancer cell metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease* **1866(5)**, 165-715.

**Leduc C., Quoix E. (2019).** Les thérapies vaccinales dans le cancer bronchique. *Revue Des Maladies Respiratoires* **36(3)**, 415-425

**Lee S., Margolin K. (2011).** Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cancers* **3(4)**, 3856–3893.

**Leger P., Limper A. & Maldonado F. (2017).** Pulmonary Toxicities from Conventional Chemotherapy. *Clinics in Chest Medicine* **38(2)**, 209–222.

**Legriél S., Azoulay E. (2012)** . Complications neurologiques des traitements anticancéreux. *Médecine intensive réanimation* **21(5)**, 613-624.

**Lemaitre F., Goirand F., Launay M., Chatelut E., Boyer J., Evrard A., et al. (2018).** Suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer. *Bulletin Du Cancer* **105(9)**, 790-803.

**Lu Y., Wu S., Xiang B., Li L. & Lin Y. (2020).** Curcumin attenuates oxaliplatin-induced liver injury and oxidative stress by activating the Nrf2 pathway. *Drug Design Development and*

**Matsushime H., Roussel M., Ashmun R. & Sherr C. (1991).** Colony-stimulating factor 1 regulates novel cyclins during the G1 phase of the cell cycle. *Cell* **65(4)**, 701–713.

**Medi S. (1998).** Tabagisme, carcinogénèse: dépistage et traitement précoce. *Sciences biomédicales et agricoles* **78**, 22-24

**Meijer L. (2003).** Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Oncologie* **5**, 311-326.

**Miyamura., Mitsuhiro., Junko Y. & Toshiji S. (2016).** Drug-induced Nonalcoholic Steatohepatitis . *J. Pharm. Soc. Jap* **136(4)**, 579-82.

**Organisation mondiale de la sante. (1994).** Traitement de cancer.

**Organisation mondiale de la sante. (2020).** épidémiologie cancer.

**Parrot A., Gibelin A., Issoufaly T., Voiriot G., Djibré M., Naccache J. & Fartoukh M. (2018).** Toxicité pulmonaire des médicaments: ce que le réanimateur doit connaître?. *Médecine Intensive Réanimation* **27(1)**, 45-56.

**Pauline Petel. (2019).** Progrès dans le traitement du cancer par immunothérapie. Sciences pharmaceutiques. These de doctorat en pharmacie (Université de Rouen Normandie)

**Pierre J., Daniel B. & Bernard F. (1980).** Une nouvelle méthode spectrophotométrique destinée à l'étude des réactions photosynthétiques. *J Chim. Phys* **77**, 209–216.

- Pierré, A. (2005).** Recherche des anticancéreux: passé et présent. In *Annales pharmaceutiques françaises* . **63(1)**, 10-16.
- Planas-Silva MD., Weinberg RA. (1997).** The restriction point and control of cell proliferation. *Curr Opin Cell Bio* **9**, 768-772.
- Pourquier, P. (2011).** Agents alkylants. *Bulletin du cancer*, **98(11)**, 1237-1251.
- Ralhan, R., & Kaur, J. (2007).** Alkylating agents and cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **17(9)**, 1061-1075.
- Ransom M., Dennehey B. & Tyler J. (2010).** Chaperoning Histones during DNA Replication and Repair. *Cell* **140(2)**, 183–195.
- Réty F., Beigelman C., Valeyre D. & Brauner M. (2004).** Imagerie des pneumopathies médicamenteuses. *EMC – Radiologie* **1(4)**, 426–439.
- Rubbia-Brandt L. (2010).** Lésions hépatiques induites par la chimiothérapie systémique pour cancer d'origine digestive. In *Annales de pathologie* **30(6)**, 421-425
- Salaün D., Pascal V. & Badache A. (2022).** Quand des oncogènes facilitent l'arrondissement des cellules en mitose Getting in shape to divide: When oncogenes contribute to mitotic cell rounding. *Med Sci* **38(6-7)**, 514–516.
- Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V., Liuzzi G., La Cesa A., Rocci L., Marcucci F., Montesarchio V., Groeger A.M., Bonsignori M. & Tonini G. (2003).** S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Research* **23(6)**, 5173-5179.
- Santucci R., Aatmani A., Lescoute A., Levêque D., Serra S., Bergerat J. & Herbrecht R. (2011).** Fréquence des effets indésirables graves imputables à un potentiel défaut d'éducation thérapeutique chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse. *Bulletin Du Cancer*. **98(2)**, 176–181.
- Schlitt A., Jordan K., Vordermark D., Schwamborn J., Langer T. & Thomssen C. (2014).** Cardiotoxicity and Oncological Treatments. *Deutsches Aerzteblatt* **111(10)**, 161–168.
- Scotté, Colonna P, Andrieu JM. (2002).** *Cancérologie générale*. 8-35.
- Sian L. (2022).** Thérapies ciblées contre le cancer. *Oncologie en bref* **68**, 199.
- Singh N., Aggarwal A., Behera D. & Jindal S. (2010).** Intercycle Delays during Chemotherapy of Non-small Cell Lung Cancer in a Health Care Resource-Constrained Setting and Their Effect on Overall Survival. *Journal of Thoracic Oncology* **5(2)**, 236–239.
- Spring L., Wander S., Andre F., Moy B., Turner N. & Bardia A. (2020).** Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *The Lancet* **395(10226)**, 817–827.

- Stephen S. (2006).** Tabagisme : risques de cancer, carcinogènes et mécanismes. *Archives de chirurgie de Langenbeck* **391(7)**, 603–613.
- Travis L.B., Fossa S.D., Sesso H.D., et al. (2014).** Chemotherapy- induced peripheral neurotoxicity and ototoxicity: new paradigms for translational genomics. *J Natl Cancer Inst.* **106(5)**.
- Tripodi A. (2009).** Tests of Coagulation in Liver Disease. *Clinics in Liver Disease* **13(1)**, 55–61.
- Valériano C., Simbre A., Duffy H., Dadlani L. & Miller E. (2005).** Cardiotoxicité de la chimiothérapie anticancéreuse. *Médicaments pédiatriques* **7**, 187–202.
- Van Damme C., Galoux M. & Verdier J. (1981).** Méthode de dosage par chromatographie liquide haute performance de l'éthylénethiourée dans les formulations à base d'éthylène-bis-dithiocarbamates. *Journal of Chromatography A* **206(1)**, 125–131.
- Van der Kaaij, Jannie van Echten-Arends, Arnold HM Simons, Hanneke C Kluin-Nelemans. (2010).** Préservation de la fertilité après chimiothérapie pour lymphome hodgkinien. *hematological oncologie.* **28(4)** 168-179
- Viallard J., Lacombe F., Belloc F., Pellegrin J. & Reiffers J. (2001).** Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *Cancer/Radiothérapie* **5(2)**, 109–129.
- Vignerot, A. (2006).** *Rôle des facteurs de transcription stat3 dans la réponse aux inhibiteurs de topoisomérase: Implication dans la résistance aux traitements de chimiothérapie* (Doctoral dissertation, Université d'Angers).
- Vinita B., Milap C. & Nahata .(2000).** Cardiotoxicité des agents chimiothérapeutiques. *Sécurité des Médicaments* **22**, 263–302
- Volgstein B., Finzler K. (1993).** The multistep nature of cancer. *Trends Genet* **9**, 138-141.
- Vuillet-A-Ciles, H., Lagarde, A., & Buxeraud, J. (2014).** La chimiothérapie cytotoxique. *Actualités Pharmaceutiques*, **53(540)**, 16-24.
- Yaker A. (1985).** Cancérologie générale. Anatomie pathologique Ed. *1638 Ben Aknoun Alger.* 109-131.
- Yakoub-Agha I., Ferrand C., Chalandon Y., Ballot C., Castilla Llorente C., Deschamps M. & Chabannon C. (2017).** Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin Du Cancer* **104(12)**, 43–58.
- Zimmer-Rapuch S., Amet S., Janus N., Deray G. & Launay-Vacher V. (2013).** Néphrotoxicité des médicaments. *Revue Francophone Des Laboratoires* **2013(455)**, 75–82.

### Résumé :

Les agents anticancéreux, bien qu'ils puissent être très efficaces pour tuer les cellules cancéreuses ou inhiber leur croissance, ils peuvent également avoir des effets secondaires et être toxiques pour les cellules normales de l'organisme. Ces effets toxiques peuvent affecter plusieurs organes, tels que le cœur, le foie, les reins et les poumons. Effectivement, il existe des traitements visant à atténuer les effets toxiques de la chimiothérapie, ce qui permet de soulager les symptômes d'intoxication qui peuvent survenir. Cependant, de nouvelles perspectives dans le domaine du cancer offrent de l'espoir, avec des avancées dans des domaines tels que l'immunothérapie, les thérapies ciblées et la thérapie génique. Ces approches innovantes visent à réduire la toxicité des traitements anticancéreux tout en améliorant leur efficacité, ouvrant ainsi la voie à des options thérapeutiques plus personnalisées et mieux tolérées pour les patients atteints de cancer.

### Abstract :

Anti-cancer agents, while they can be very effective in killing cancer cells or inhibiting their growth, they can also have side effects and be toxic to normal body cells. These toxic effects can affect several organs, such as the heart, liver, kidneys and lungs. , there are treatments available to mitigate the toxic effects of chemotherapy, thus alleviating the symptoms of intoxication that may occur. However, new perspectives in the field of cancer offer hope, with advances in areas such as immunotherapy, targeted therapies and gene therapy. These innovative approaches aim to reduce the toxicity of cancer treatments while improving their efficacy, paving the way for more personalized and better tolerated treatment options for cancer patients.

### ملخص :

بالرغم من أن مضادات السرطان يمكن أن تكون فعالة جدًا في قتل الخلايا السرطانية أو تثبيط نموها، إلا أنها قد تكون أيضًا لها آثار جانبية على الخلايا الطبيعية في الجسم حيث تؤثر على الأعضاء التالية : القلب والكبد والكلية والرئتين. هناك علاجات تهدف إلى التخفيف من الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي. تقدم التطورات الجديدة في مجال السرطان افاق جديدة من خلال التقدم في مجالات مثل علاج المناعة، والعلاجات المستهدفة والعلاج الجيني. تهدف هذه الطرق الجديدة إلى تقليل سمية العلاجات المضادة للسرطان مع تحسين فعاليتها، مما يفتح أبواب أمام خيارات علاجية جديدة أكثر تخصيصًا ومساعدة للمرضى المصابين بالسرطان .