

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 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Département : Biologie

Thème :

**Les variations du bilan lipidique chez les cancéreux après Traitement
par chimiothérapie**

Présenté par :

- BECHKOURA Nabila
- BOUZIDI Dounia
- ZIGHEM Imene

Devant le jury composé de :

Président	Mme. BENOSMANE Sana	M.C. B	Université de Guelma
Examinatrice	Mme. AYED Hayette	M.C. B	Université de Guelma
Encadreur	Mme. MERABET Rym	M.A. A	Université de Guelma
Co-encadreur	Mme. BRAIK Asma	M.C. B	Université de Guelma

Remerciement

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements et notre profonde gratitude, avant tout à Dieu le tout puissant qui nous a donné la patience, le courage et la force pour mener à bien ce modeste travail.

Louanges à ALLAH.

*Nous tenons particulièrement et chaleureusement à remercier notre encadrant **Mme MERABET Rym**, Pour sa confiance, ses encouragements et conseils tout au long de la réalisation de ce travail. Pour son soutien, patience, gentillesse et sa grande générosité, qu'elle soit assurée de notre profonde gratitude. Ce travail n'aurait pas été le même sans votre encadrement.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à Mme **BRAIK Asma**, qui nous a accordé l'honneur de diriger et de Co-encadrer ce travail. Merci à sa disponibilité, sa gentillesse, ses judicieux conseils, ses aides et ses orientations efficaces.*

*Nous voudrions également remercier vivement **BENOSMANE SANA** De nous avoir honorés de sa présence et d'avoir accepté la présidence du jury de ce mémoire. Nous sommes sûres que ses critiques et orientations nous seront très utiles.*

*Nos remerciements les plus vifs s'adressent également à **Mme AYED Hayette**, pour avoir accepté d'évaluer et d'examiner ce travail. Votre présence va valoriser, de manière certaine, la présente étude.*

Nos remerciements vont aussi à toutes les techniciennes de laboratoires pour leur gentillesse et leur disponibilité tout au long de la période du travail.

Nous n'oublions pas de remercier profondément toute l'équipe de la station d'épuration de Guelma pour leur aide.

*À docteur **GOURRI A**, docteur **MERDES ABDUL MUKHTAR** et docteur **SAYFIA AHMED***

Qu'ils aient été d'une grande aide dans la réalisation de ce travail et que sans leur accueil dans le laboratoire de biochimie de l'hôpital Dorban Annaba ce travail n'aurait pas pu être mené à terme.

Nos remerciements vont enfin à toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère YAHIA Fatíha

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi, tes sacrifices innombrables et ton dévouement firent pour moi un encouragement. Tu as guetté mes pas et m'as couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Puisse Dieu, tout puissant te combler de santé, de bonheur et te procurer une longue vie.

A mon très cher père Abdelouaheb

Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu m'as porté depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices. Puisse Dieu, t'accorder santé, bonheur et longue vie.

À mes très chers frères Oussama Raouf Wassim

Pour leur appui et leur encouragement permanents et leur soutien moral et leur extrême serviabilité

A ma petite sœur Wissam

Une petite ? Non une grande dédicace à ma petite sœur de cœur que j'aime plus que tout, mon épaule, ma voix, mon avenir, mon petit bout, ma perle rare. Ma petite sœur tu es tout pour moi, Je t'aime.

A tous les membres de ma famille

A mes partenaires Dounia et Imene

À MES AMIS DE TOUJOURS : Chahinez, Narimane

À celles avec qui j'ai partagé le stress et des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.

À mes professeurs de l'Université de Guelma

NABILA

Dédicace

Louanges à Dieu,

Le tout- puissant de m'avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail

À ma chère mère Bouregbi fella

Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessés de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le puissant tout, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon cher père Larbi

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournissent jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Tous les deux vous résumez bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et ai réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves.

À mon très cher frère Houssam

Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

À ma chère sœur Roaya

Tu es pour moi une belle sœur, grand merci pour ton encouragement, aide et soutien.

À tous mes oncles et tantes

Sans oublier mes grands-mères.

À ma tante

À celles avec qui j'ai partagé le stress, l'inquiétude et surtout les bons moments de ce travail Bouregbi Souad et son marié boukharoba mabrouk

Mes partenaires et mes chères amies : Nabila et Imene

Qu'elles ont toujours été là pour aider et m'encourager.

Le docteur GOURRI A, le docteur MERDES ABDUL MUKHTAR et le docteur SAYHIA AHMED

Qui m'a aidé à faire la partie expérimentale

À ma chère amie : Aya chouial

Source de tendresse et d'amour qui m'ont soutenu durant tout le chemin

DOUNIA

Dédicace

Avant toute dédicace je tiens à remercier « Allah » le tout puissant qui m'a donné le courage pour mener ce travail à terme.

À Mes très chers parents

Je dédie ce mémoire à mes parents, pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs encouragements et toute l'aide m'ont apportée durant mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération, et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien être.

Chère mère et chère père, dans ce modeste travail, le fruit de tant de dévouements et de sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et de mon profond amour.

Puisse dieu leur accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie à fin que je puisse un jour combler de joie leurs vieux jours. *Mohamed Saleh et Mekioussa BOUAZIZ*

À Mes frères

Je leur dédie ce travail pour tous les sacrifices qu'ils n'ont cessé de m'apporter tout au long de mes années d'études. Que Dieu leur apporte le bonheur, l'aide a réalisé tous leurs vœux et leur offre un avenir plein de sucées. *Walid et Aymen*

À Ma tonte

À celles avec qui j'ai partagé le stress, l'inquiétude et surtout les bons moments de ce travail.

Halima HAMOUDA

À Ma chère amie

Nulle dédicace ne pourrait exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les encouragements et soutiens qu'ils ont consentis à mon égard.

Mon amie qui m'a idée plusieurs fois *Radja KHAMASSI*

À Ma Moitié

Source de tendresse et d'amour qui m'ont soutenu durant tout le chemin. *Sara HAMOUDA*

À Mes cousines

Source de tendresse et d'amour qui m'ont soutenu durant tout le chemin.

Sylia BOUAZIZ, Leticia BOUAZIZ et Nihed BOUAZIZ

À Notre encadreur

Je dédie ce travail a Mdm *MERABET*, dont la disponibilité, le savoir-faire et le soutien ne nous ont jamais fait défaut.

IMENE

Sommaire

Résumés

Liste des figures I

Liste des tableaux II

Liste des photos III

Liste des abréviations IV

Synthèse bibliographique

Introduction 1

Chapitre I: Généralité sur le cancer

1. La définition du cancer 3

2. Les Caractéristiques d'une cellule cancéreuse 3

2.1. La Signalisation proliférative soutenue 3

2.2. Les gènes suppresseurs de croissance 4

2.3. La résistance à la mort cellulaire 4

2.4. L'activation de l'immortalité réplivative 4

2.5. L'induction de l'angiogenèse 5

2.6. L'activation de l'invasion et des métastases 5

3. Les gènes impliqués dans le cancer 5

3.1. Les oncogènes 6

3.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs 6

3.3. Les gènes de maintien de l'intégrité 6

4. Les étapes de la cancérogenèse 7

4.1. L'Initiation 7

4.2. La Promotion 7

4.3. La Progression 7

5. Les facteurs favorisant l'activation du cancer 7

6. L'implication du microenvironnement et de l'inflammation 8

Chapitre II : Classification des cancers

1. Le Carcinome	14
1.1. Le Cancer du colon	14
1.2. Le Cancer du poumon	14
1.3. Le Cancer de la prostate	15
1.4. Le Cancer du foie.....	15
1.5. Le Cancer du rein	15
1.6. Le Cancer de la peau	15
1.7. Le Cancer de l'ovaire.....	17
1.8. Le Cancer du col de l'utérus	17
2. Le Sarcome	17
3. Le Myélyome.....	18
4. Leucémie	18
5. Lymphome	19
5.1. Le Cancer de l'estomac.....	19
5.2. Le Cancer du sein.....	19
6. Les Types mixtes.....	19

Chapitre III : Le traitement du cancer

1. Le traitement du cancer.....	24
2. La chirurgie	25
2.1. La chirurgie diagnostique.....	26
2.2. La chirurgie à visée curative	26
2.3. La chirurgie de réduction tumorale	27
2.4. La chirurgie des métastases	28
2.5. La chirurgie prophylactique	29
2.6. La chirurgie réparatrice ou reconstructrice	30
2.7. La chirurgie palliative	30

3.	La rdiothérapie	30
3.1.	La radiothérapie externe	31
3.1.1.	Le principe	31
3.1.2.	Le déroulé d'un traitement de radiothérapie externe	31
3.1.3.	Les effets des rayonnements ionisants sur les tissus biologiques	31
3.2.	La radiothérapie interne ou curiethérapie	31
3.2.1.	L'hadronthérapie	32
4.	Les traitements médicamenteux	32
4.1.	La chimiothérapie.....	32
4.2.	L'hormonothérapie	32
4.3.	L'immunothérapie	32
4.4.	La thérapie ciblée	32
5.	Les médicaments anticancéreux et leur utilisation.....	32
5.1.	Le Paclitaxel.....	32
5.2.	Le Bevacizumab.....	32
5.3.	Le Docetaxel	32
5.4.	Le Carboplatine	32
5.5.	Le Gemcitabine	32
5.6.	Le Trantuzumab	32
5.7.	Le Paclitaxel/ Bevacizumab	32
5.8.	Le Docetaxel/ Bevacizumab.....	32
5.9.	Le Cyclophosphamide/ Doxcerubicine	32

Partie expérimentale

Matériel et méthodes

1.	Cadre d'étude et échantillonnage	33
2.	Matériel et méthode	34
2.1.	Matériel	34

2.1.1. Matériel Biologique.....	35
2.1.2. Matériel non biologique	35
2.2. Méthode	36
2.2.1. Paramètres Biochimiques.....	36
2.2.3. Analyse statistique.....	36
Résultats et discussion	
Conclusion et perspectives.....	48
Références bibliographiques.....	49
Annexe	60

Résumés

Résumé

Le cancer est la maladie responsable du plus grand nombre de décès dans les pays industrialisés. Les principaux traitements proposés sont la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, immunothérapie et la chimiothérapie. Chaque classe de médicaments anticancéreux a ses propres effets indésirables. L'objectif global de cette étude est de mettre en évidence les effets immédiats des différents agents anticancéreux (seuls ou combinés) sur le profil lipidique de 32 patientes atteintes de cancer de sein ou d'ovaire admises à l'hôpital Ibn Zohr traitées séparément par le Paclitaxel, le Bevacizumab, l'association du Paclitaxel / Bevacizumab, le Trastuzumab et l'association du Cyclophosphamide / Doxorubicine. Les résultats biochimiques ont révélé une hypertriglycémie dans les 5 groupes de traitement ; une cholestérolémie normale (inférieure à 5.2 mmol/L) pour les groupes traités par l'association Paclitaxel / Bevacizumab, le Trastuzumab, et l'association Cyclophosphamide / Doxorubicine. Une augmentation du taux sérique du LDL-cholestérol (supérieure à 2,6 mmol/L) chez toutes les malades ; avec un taux sérique relativement élevé du HDL cholestérol (inférieur à 1 mmol/L) chez tous les individus compris dans cette étude ont été répertoriés. L'analyse statistique a révélé après comparaison entre chaque paramètre du bilan lipidique des cinq groupes de traitements, qu'il n'existe pas d'effet significatif spécifique provoqué par l'un des agents anticancéreux utilisés malgré.

Mots clés : cancer du sein, cancer des ovaires, chimiothérapie, effets secondaires, perturbation du bilan lipidique.

Abstract

Cancer is the disease responsible for the highest number of deaths in industrialized countries. The main treatments offered are surgery, radiotherapy, hormonal therapy, immunotherapy and chemotherapy. Each class of anticancer drugs has its own side effects. The objective of this study is to highlight the immediate effects of the different anticancer agents (alone or combined) on the lipid profile of 32 breast or ovarian cancer patients admitted to Ibn Zohr Hospital treated separately with Paclitaxel, Bevacizumab, the combination of Paclitaxel / Bevacizumab, Trastuzumab and the combination of Cyclophosphamide / Doxorubicin. Biochemical results revealed hypertriglyceridemia in all 5 treatment groups; normal cholesterolemia (less than 5.2 mmol/L) for groups treated with paclitaxel / Bevacizumab, Trastuzumab, and cyclophosphamide / doxorubicin combination. An increase in serum level of LDL-cholesterol (greater than 2.6 mmol/L) in all patients; with a relatively high serum HDL cholesterol (less than 1 mmol/L) in all individuals included in this study were identified. The statistical analysis revealed after comparison between each parameter of the lipid profile of the five groups of treatments, that there is no specific significant effect caused by any of the anticancer agents used despite.

Keywords: breast cancer, ovarian cancer, chemotherapy, side effects, disruption of disruption of lipid balance.

الملخص

السرطان هو المرض المسؤول عن أكبر عدد من الوفيات في البلدان الصناعية. العلاجات الرئيسية المقدمة هي الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاج الهرموني والعلاج المناعي والعلاج الكيميائي. كل فئة من أدوية السرطان لها آثارها الجانبية. الهدف العام من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على التأثيرات الفورية لمختلف العوامل المضادة للسرطان (منفردة أو مجتمعة) على الملف الدهني لـ 32 مريضاً يعانون من سرطان الثدي أو المبيض الذين تم إدخالهم إلى مستشفى ابن زهر والذين عولجوا بشكل منفصل بواسطة باكليتاكسيل، بيفاسيزوماب باكليتاكسيل / بيفاسيزوماب، تراستوزوماب ومزيج من سيكلوفوسفاميد / دوكسوروبيسين. أظهرت النتائج البيوكيميائية زيادة شحوم الدم في 5 مجموعات علاجية. كوليسترول الدم الطبيعي (أقل من 5.2 ملي مول / لتر) للمجموعات المعالجة بمجموعة باكليتاكسيل / بيفاسيزوماب، تراستوزوماب، ومزيج سيكلوفوسفاميد / دوكسوروبيسين. زيادة في الكوليسترول الضار في الدم (أكثر من 2.6 مليمول / لتر) في جميع المرضى؛ مع مستوى مرتفع نسبياً في الدم (أقل من 1 مليمول / لتر) في جميع الأفراد المشمولين في هذه الدراسة. أظهر HDL كوليسترول التحليل الإحصائي بعد المقارنة بين كل معلمة من معايير التوازن الدهني لمجموعات العلاج الخمس، أنه لا يوجد تأثير معنوي معين ناتج عن أي من العوامل المضادة للسرطان المستخدمة على الرغم من ذلك.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، وسرطان المبيض، والعلاج الكيميائي، والآثار الجانبية، واضطراب توازن الدهون.

Liste des figures

Figures	Titres	Pages
1	Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse.	2
2	L'illustration de l'activité de la télomérase en relation avec la croissance cellulaire et l'âge.	5
3	L'angiogenèse tumorale.	6
4	Les différentes étapes du cancer.	7
5	Le rôle du microenvironnement dans le développement de la cancérogenèse.	9
6	Les deux mécanismes possibles par lesquels l'épigénétique peut conduire au cancer.	13
7	Le modèle génétique pour la tumorigènes colorectale.	15
8	L'Adénocarcinome pulmonaire.	17
9	Les altérations génétiques impliquées dans la carcinogenèse prostatique.	18
10	La progression histopathologique du foie sain vers le CHC.	19
11	Le mélanome évident mais de diagnostic trop tardif.	20
12	Les processus tumorale antro-pylorique de l'estomac.	22
13	Le modèle de cancérisation du cancer du col de l'utérus.	23
14	L'aspect macroscopique de la coupe d'une tumeur de l'ovaire multi kystique.	24
15	Les processus cancéreux et influences des facteurs de risques.	26
16	Les Coupes histologiques des différents types de RCC.	27
17	Le patient positionné sous l'accélérateur linéaire en salle de traitement.	33
18	La représentation schématique des étapes de prise en charge du patient lors d'un traitement radiothérapie.	34

19	Les lésions de l'ADN simple ou double brin induites par les effets directs et indirects des rayonnements ionisant.	35
20	L'exemple de curiethérapie interstitielle du cancer du sein.	36
21	Les différents types d'immunothérapies.	39
22	Le moment d'utilisation des thérapies ciblées.	40
23	Les réactions enzymatiques et colorimétriques de la détermination de taux de cholestérol.	
24	Les réactions enzymatiques et colorimétriques de la détermination de taux de triglycéride.	
25	Les résultats des paramètres biochimiques étudiés chez les malades.	

Liste des tableaux

Tableaux	Titres	Pages
1	Les exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs humains.	14
2	La classification histologique des types du cancer de sein.	26
3	Les variations des taux du cholestérol chez les patients cancéreux après traitement par les agents de chimiothérapie.	
4	Les variations des taux du triglycéride chez les patients cancéreux après traitement par les agents de chimiothérapie.	
5	Les variations des taux du Cholestérol HDL chez les patients cancéreux après traitement par les agents de chimiothérapie.	
6	Les variations des taux du Cholestérol LDL chez les patients cancéreux après traitement par les agents de chimiothérapie.	

Liste des abréviations

- ADCG** : l'adénocarcinome gastrique.
- Bcl-2** : B-cell lymphoma 2.
- BCL-2** : B-Cell Lymphoma 2.
- BCL-xL** : B-cell lymphoma-extra large.
- Bim** : Bcl-2-interacting mediator of cell death.
- CBNPC** : cancers bronchiques non-à petites cellules.
- CCR** : Le cancer colorectal.
- CHC** : Le carcinome hépatocellulaire.
- CIMP** : The concept of CpG island methylator phenotype.
- CIN** : chromosome instability.
- CIN** : Néoplasie intra-épithéliale cervicale.
- CPC** : Cancer bronchopulmonaire à petites cellules.
- CpG** : La chromatographie en phase gazeuse.
- CRC** : Contrôle de redondance cyclique.
- CT** : Computerized Tomography.
- CTLA-4** : Antigène 4 cytotoxique associé aux lymphocytes T.
- DXL** : Docetaxel.
- EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor.
- GIST** : Tumeur stromale gastro-intestinale.
- GST** : Glutathione Sulfo Transférase.
- GTV** : Gross Tumour Volume.
- HER2** : Human epidermal Growth factor Receptor 2.
- HPV** : papillomavirus humain.
- IARC** : Centre International de Recherche sur le Cancer.
- IGF2** : Facteur de croissance analogue à l'insuline 2.
- IgG1** : Immunoglobuline de type G 1.
- IRM** : L'imagerie par résonance magnétique.
- KIT** : Proto-Oncogène, Receptor Tyrosine Kinase.
- KRAS** : Gene Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog.
- LH-RH** : Luteinizing Hormone Releasing Hormone.
- LOH** : loss of heterozygosity.
- MAGE** : Amplitude moyenne des excursions glycémiques.
- MBC** : le cancer du sein métastatique.

MCL-1 : myeloid cell leukemia 1.

MPE : Epanchements pleuraux malins.

MSI : microsatellite instability.

NK : Cellule tueuse naturelle.

OAR : Organe à Risque

OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé.

P53 ou TP53 : tumor protein 53.

PD-1 : Protéine de mort cellulaire programmée 1.

POH : patients d'oncohématologie.

Protéine RB : protéine du rétinoblastome.

PSA : Antigène spécifique de la prostate.

PTV : Planning Target Volume (volume cible du traitement).

Puma : p53 upregulated modulator of apoptosis.

RB : Rétinoblastome.

RET : Rearranged during transfection.

RHOB : Ras Homolog Family Member B.

R-RAS : Protéine liée à Ras.

SSP : survie sans progression.

TEP : Tomographie par Emission de Positons.

TF : Facteur de transcription.

TP53 : protéine tumorale p53.

TPS : Treatment Planning System.

TRF1 et TRF2 : facteurs de répétition télomérique 1 et 2.

VADS : Voies aérodigestives supérieures.

VEGF : Facteur de croissance endothélial vasculaire.

VEGF : Vascular Endothelial Growth factor.

VEGFR-1 : Récepteur 1 du facteur de croissance endothélial vasculaire.

VEGFR-2 : Récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire.

Synthèse
bibliographique

Introduction

Introduction

Le cancer est une pathologie due à une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer à acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et anarchiquement pouvant ainsi former des métastases (**Siegel *et al.*, 2020**).

Il est l'une des principales causes de mortalité dans le monde et le nombre de nouveaux cas détectés et de décès ne cessent d'augmenter chaque année. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2012, on comptait à peu près 14 millions de nouveaux cas de cancer et 8,2 millions de décès liés à cette maladie. Le nombre de décès pourrait augmenter jusqu'à 11,5 millions en 2030. Les principaux types de cancers sont les cancers du poumon, du foie, de l'estomac, du sein, de prostate, de la peau, du col de l'utérus, de l'ovaire, de rein et le cancer colorectal. Les rayonnements, la consommation du tabac et l'alcool, certains virus, l'âge, l'hérédité et l'obésité sont les principaux facteurs de risque. Plus de 60% des nouveaux cas de cancer surviennent en Afrique, en Asie, en Amérique Centrale et en Amérique Latine. Ces régions représentent 70% des décès par cancer dans le monde. Ainsi, la lutte contre ces maladies constitue un enjeu majeur (**Lecerf-Schmidt, 2015**).

En Algérie, les registres du cancer reconnus par les instances internationales, confirment cette tendance : actuellement on comptabilise environ 45 000 nouveaux cas de cancer par an, avec 24 000 décès. Ce chiffre s'explique par le caractère particulièrement accéléré de la transition démographique et épidémiologique dans notre pays et d'un développement socio-économique très rapide traduisant une profonde mutation des modes de vie de nos concitoyens (**Khenchouche, 2014**).

Les principaux traitements proposés sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, l'hormonothérapie et immunothérapie. Toutefois la chimiothérapie représente une voie standard des traitements antitumoraux. La chimiothérapie anticancéreuse permet d'arrêter le développement et la multiplication des cellules cancéreuses, elle attaque en même temps les cellules saines à l'origine de certains effets indésirables extrêmes sur l'organisme (**Kara Ali, 2017**).

Néanmoins les traitements anticancéreux peuvent engendrer de nombreux effets indésirables difficiles à supporter pour le patient. Ils sont fréquents mais ils ne sont pas systématiques. Ils sont variables selon le type de traitement, les doses administrées, l'état général du patient, la durée des cures. Ces effets sont : musculo-squelettiques, neurologiques, hormonaux, cardio-pulmonaires, hématologiques, cutanés et de tube digestif et biologique (Carol, 2017).

L'objectif de ce travail est de chercher les perturbations du bilan lipidique (cholestérol, triglycéride, cholestérol HDL, cholestérol LDL) éventuellement provoquées comme effets secondaires des molécules anticancéreuses utilisées dans le protocole de chimiothérapie des maladies atteintes de cancer du sein et de l'ovaire admises à l'hôpital Ibn Zohr Guelma.

Ce travail comporte deux parties principales :

Une partie de revue bibliographique qui est composée essentiellement de trois chapitres ; la première comporte des généralités sur le cancer. Le deuxième chapitre a été consacré aux différents types du cancer. Et enfin, le traitement, leurs modes d'action ainsi que leurs effets sur la santé ont été revus dans le troisième.

Une partie expérimentale décrivant le protocole et les méthodes d'analyse utilisées dans cette étude, l'interprétation des résultats obtenus et leur discussion pour enfin terminer avec une conclusion sur les perturbations du bilan lipidique chez les cancéreux.

Chapitre I
Généralité sur le
cancer

1. Définition du cancer

Le cancer est le terme général pour toute maladie dans laquelle certaines cellules du corps humain se divisent de manière incontrôlée. Les nouvelles cellules produites peuvent former des tumeurs malignes (néoplasies) ou se propager dans tout le corps et métastaser (**Moreau, 2006**).

Le cancer est la prolifération rapide de cellules anormales, dérivant d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui se divise de façon infinie. Ces cellules deviennent éternelles et peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, puis migrer vers d'autres parties du corps en utilisant le système sanguin ou lymphatique. On parle alors de métastases, celles-ci étant la principale cause de décès par cancer (**Petel, 2019**).

Les anomalies dans les gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire entraînent la croissance sans restriction qui caractérise une cellule maligne. Ainsi, pour prendre l'initiative dans la détection et le traitement du cancer, les oncologues doivent commencer à comprendre les racines moléculaires de la maladie : les gènes, les ARN messagers et les protéines qu'ils produisent. Bref, les oncologues doivent être familiarisés avec les outils de la biologie moléculaire (**Holland et al., 2000**).

2. Caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Weinberg et Hanahan (**2000**) ont énuméré les principales caractéristiques des cellules cancéreuses, qui sont maintenant bien connues.

Les caractéristiques du cancer comprennent six capacités biologiques acquises au cours du développement en plusieurs étapes des tumeurs humaines. Ils comprennent le maintien de la signalisation proliférative, les gènes suppresseurs de tumeurs, la résistance à la mort cellulaire, l'activation de l'immortalité répliquative, l'induction de l'angiogenèse et l'activation de l'invasion et des métastases (**Figure 1**) (**Hanahan et Weinberg, 2011**).

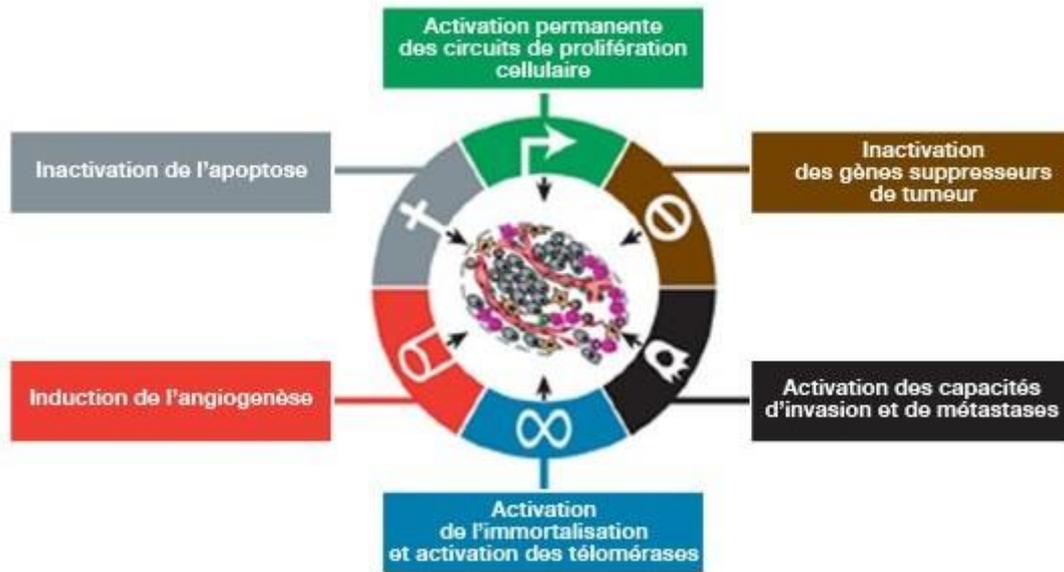


Figure 1 : Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse (Hanahan et Weinberg, 2011).

2.1. Signalisation proliférative soutenue

Les cellules cancéreuses peuvent acquérir la capacité de maintenir les signaux de prolifération de plusieurs manières : elles peuvent produire elles-mêmes des ligands de facteurs de croissance et elles peuvent y répondre par l'expression de récepteurs associés, conduisant à une stimulation de la prolifération autocrine. En variante, les cellules cancéreuses peuvent envoyer des signaux pour stimuler les cellules normales dans la matrice de support associée à la tumeur, puis fonctionner en fournissant aux cellules cancéreuses divers facteurs de croissance (Cheng *et al.*, 2008).

La signalisation du récepteur peut également être dérégulée en élevant les niveaux de protéines de récepteur affichées à la surface des cellules cancéreuses, rendant ces cellules hyperactives à des quantités autrement limitantes de ligand de facteur de croissance ; le même résultat peut résulter d'altérations structurelles des molécules réceptrices qui facilitent la mise à feu indépendante du ligand. L'indépendance des facteurs de croissance peut également dériver de l'activation constitutive des composants des voies de signalisation opérant en aval de ces récepteurs, évitant la nécessité de stimuler ces voies par un récepteur Médie par un ligand activation. Étant donné qu'un certain nombre de Signalisation aval distincte les voies rayonnent à partir d'un récepteur stimulé par un ligand, l'activation de l'une ou l'autre de ces voies aval (Hanahan et Weinberg, 2011).

2.2. Les gènes suppresseurs de croissance

Pour que les cellules cancéreuses évitent les inhibiteurs de croissance, elles doivent contourner les programmes robustes qui régulent négativement la prolifération cellulaire. Des dizaines d'inhibiteurs tumoraux ont été découverts de différentes manières pour limiter la croissance et la prolifération cellulaires parmi eux le gène de l'inhibiteur du rétinoblastome (Rb) et ses proches parents p107 et p130 sont surtout connus pour leur fonction de contrôle de la progression du cycle cellulaire. Cependant, ces dernières années, un nouveau rôle pour ces protéines est apparu car elles ont été associées à la régulation de différenciation ultime de nombreux tissus et types de cellules. En fait, il a été démontré que Rb et les membres de sa famille participent à plusieurs étapes du processus de différenciation, y compris la sortie irréversible du cycle cellulaire, la protection contre l'apoptose, l'induction de l'expression du gène cytosolique et le maintien de l'état post-mitotique. Elle joue également un rôle essentiel pour assurer une progression ordonnée à travers toutes ces étapes de différenciation (**Lipinski et Jacks, 1999**).

Le gène du rétinoblastome (RB) est fonctionnellement inactivé dans un large éventail de cancers de l'enfant et de l'adulte, les données sur les tumeurs humaines et les études sur la souris indiquent que la perte de la fonction RB contribue à l'initiation et à la progression du cancer. Cependant, nous ne connaissons toujours pas l'identité des types de cellules dans lesquelles RB empêche généralement l'initiation du cancer *in vivo*, et les fonctions spécifiques de RB qui inhibent les cellules. La caractérisation fonctionnelle initiale de la protéine du rétinoblastome (RB) suite à la découverte primaire du gène RB en tant que premier suppresseur de tumeur s'est concentré sur son rôle de régulateur central de l'évolution du cycle cellulaire. On pensait à l'origine que la fonction du suppresseur de tumeur RB était largement due à sa capacité à fermer les cellules G1 en inhibant l'activité des facteurs de transcription E2F (**Burkhardt et sage, 2008**).

2.3. La résistance à la mort cellulaire

Plusieurs processus sont responsables de la mort cellulaire. Les plus connus sont l'apoptose, la nécrose et l'autophagie (nous ne parlons ici que d'apoptose). Les cellules cancéreuses utilisent plusieurs stratégies pour empêcher l'apparition de l'apoptose. Le principal est évidemment la perte de fonction de la protéine P53.

Une autre stratégie est la surexpression de protéines anti-apoptotiques (telles que BCL-xL (très gros lymphome à cellules B) et MCL-1 (leucémie myéloïde 1)) ou l'expression de protéines pro-apoptotiques (telles que NOXA, PUMA) Diminution (régulateur de l'apoptose de la régulation positive de P53) et BIM (médiateur d'interaction de la mort cellulaire BCL-2) (**Lohard, 2019**).

Les métazoaires éliminent les cellules redondantes, endommagées ou infectées par apoptose, un programme stéréotypé de suicide cellulaire au cours duquel les cellules se rétractent, subissent un clivage internucléosomique de l'ADN et se décomposent en vésicules qui sont rapidement englouties par d'autres cellules. L'apoptose est vitale pour l'embryogenèse, l'homéostasie tissulaire et la défense contre les agents pathogènes. Notamment, sa déréglementation peut conduire au cancer (**Adams et Cory, 2007**).

2.4. L'activation de l'immortalité répllicative

De multiples éléments de preuve indiquent que les télomères protégeant les extrémités des chromosomes sont impliqués de manière centrale dans la capacité de prolifération illimitée, ces télomères sont des séquences d'ADN répétées en tandem avec 50 TTAGGG-30 présents aux extrémités linéaires des chromosomes ; ces éléments sont liés à des protéines spécifiques, y compris les facteurs de répétition télomérique 1 et 2 (TRF1 et TRF2) (**Sasahira et Kirit, 2018**).

La télomérase est une enzyme qui aide à maintenir la longueur des chromosomes en ajoutant des séquences spécifiques. Aux stades embryonnaire et fœtal, son activité est très importante dans les cellules germinales. Son activité est faible dans les cellules somatiques. Dans les cellules cancéreuses, la télomérase à un niveau d'activité élevé, ce qui aide les cellules à s'immortaliser et à proliférer. Avec le temps, les cellules perdent inévitablement leur capacité à proliférer et sont dans un état de « vieillissement réplcatif » de jeune à vieux. Les cellules sénescents maintiennent un métabolisme actif, mais ne peuvent pas synthétiser l'ADN et répondent mal aux facteurs de croissance. Avec l'âge, les télomères deviennent de plus en plus courts et en même temps l'activité de la télomérase diminue (**Figure 2**) (**Jacolot, 1988**).

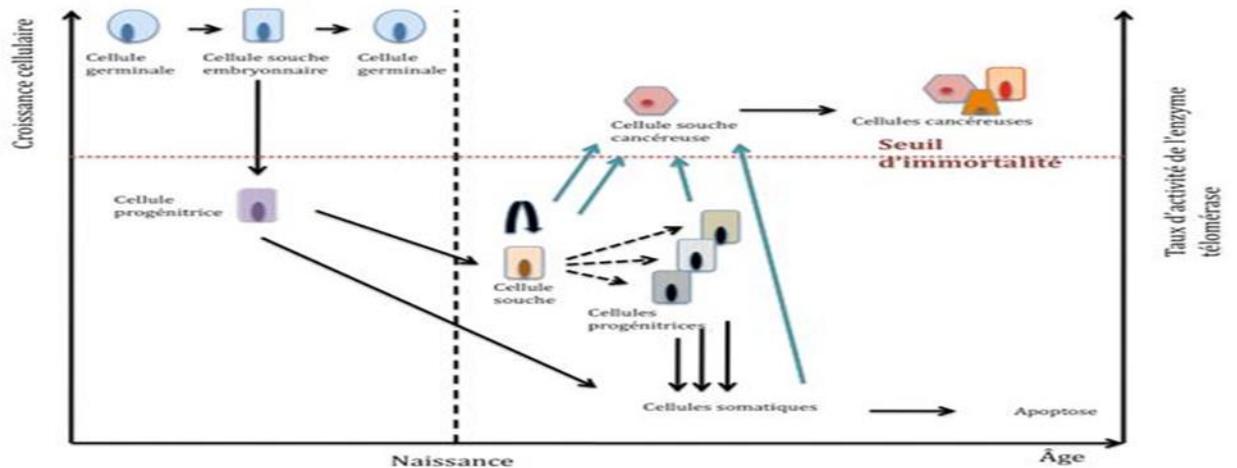


Figure 2 : L'illustration de l'activité de la télomérase en relation avec la croissance cellulaire et l'âge (Jacolot, 1988).

2.5. L'induction de l'angiogenèse

Bien que le cancer puisse provoquer une hypoxie tissulaire, l'apport d'oxygène et de nutriments et l'élimination des déchets sont essentiels pour les cellules tumorales. L'angiogenèse, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et la lymphangiogenèse, la prolifération de nouveaux vaisseaux lymphatiques est essentielle pour la croissance, l'invasion et la métastase des cellules cancéreuses (Sasahira *et al.*, 2010).

Dans les tumeurs, il se produit un « commutateur de générateur vasculaire » qui stimulera la formation du réseau vasculaire de la tumeur (Figure 3). En effet, l'augmentation de la masse cellulaire en réponse à la dérégulation de la prolifération maintient les cellules hors de la circulation sanguine. En conséquence, les cellules cancéreuses doivent acquérir la capacité de stimuler l'angiogenèse. Ce changement se produit lorsqu'un grand groupe de cellules forme une masse tumorale de quelques millimètres cubes. Par conséquent, la plupart des cellules centrales manquent d'oxygène et la tumeur commencera à produire, en réponse à l'hypoxie du VEGF qui à son tour induira une nouvelle angiogenèse pour assurer l'oxygénation des cellules cancéreuses et donc leur croissance (Hontaas, 2014).

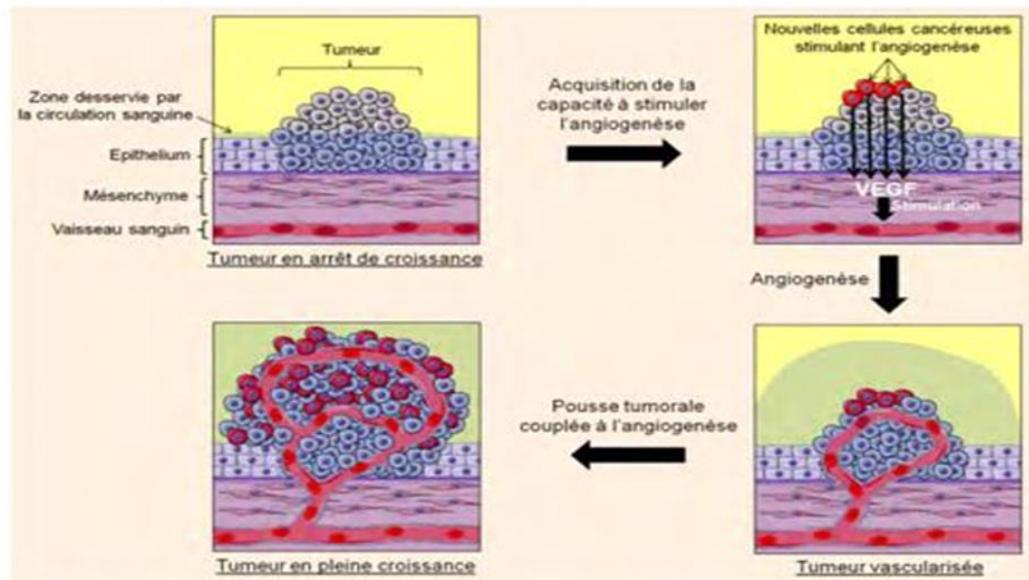


Figure 3 : L'angiogenèse tumorale (Hontaas, 2014).

2.6. L'activation de l'invasion et des métastases

Étapes séquentielles de l'invasion des cellules cancéreuses et des métastases :

- ✓ Rejet de l'adhésion et détachement des cellules cancéreuses.
- ✓ Rupture de la membrane basale.
- ✓ Acquérir le mouvement des cellules cancéreuses et l'infiltration stromale.
- ✓ Chevauchement.
- ✓ Migration intravasculaire.
- ✓ Fuite.
- ✓ La croissance des cellules cancéreuses dans les foyers métastatiques (Sasahira et Kirit, 2018).

Cette représentation envisage une succession de changements cellulaires biologiques, en commençant par l'invasion locale, puis l'intravasation par les cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques à proximité, le transit des cellules cancéreuses à travers les systèmes lymphatique et hématogène, suivi par la fuite des cellules cancéreuses de la lumière d'un tel vaisseau dans le parenchyme des tissus distants (extravasation), la formation de petits nodules de cellules cancéreuses (Micro métastases), et enfin la croissance de lésions micro métastatiques en tumeurs macroscopiques, cette dernière étape étant appelée « colonisation » (Hanahan et Weinberg, 2011).

3. Les gènes impliqués dans le cancer

Certains gènes sont particulièrement impliqués dans la cancérogenèse et seront des gènes affectés par des mutations ou des modifications épigénétiques. En fait il existe trois familles impliquées dans la cancérogenèse qu'ils sont les oncogènes, les Gènes de maintien de l'intégrité et les gènes suppresseurs de tumeurs (**Petel, 2019**).

3.1. Les Oncogènes

Ces gènes à eux seuls contiennent toutes les informations sur l'activité de transformation. Ces gènes sont des formes modifiées de gènes normaux (proto-oncogènes) d'origine cellulaire capturés par les rétrovirus lors de la réplication. Les proto-oncogènes sont conservés dans toutes les espèces et jouent un rôle essentiel dans les étapes clés de l'embryogenèse ou de la régulation de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux deviennent des oncogènes lorsqu'ils sont réorganisés et / ou surexprimés. Ils peuvent induire l'apparition et / ou le développement de tumeurs.

Les oncogènes sont grossièrement divisés en :

- Immobiliser le gène de la nucléoprotéine qui se lie à l'ADN.
- Transformer les gènes (par exemple : KRAS, RET, KIT).

Le gène HER2 a été trouvé dans le proto-oncogène, qui est un gène RET muté (**Corgne, 2016**).

L'activation des oncogènes conduit à la surproduction de protéines qui agissent sur les mécanismes de prolifération cellulaire. Ces protéines d'oncogènes sont appelées onc protéines et impliquent différents niveaux :

- Transduction de signaux de prolifération : facteurs de croissance, récepteurs de facteurs de croissance, protéines adaptées à la transduction de signaux, facteurs de transcription.
- Contrôle du cycle cellulaire : cycline, kinase cycline-dépendante, phosphatase.
- Régulation à la baisse de l'apoptose.
- Immortalité des cellules.
- Transmission métastatique.
- Favorisation du processus d'angiogenèse (**Hontaas, 2014**).

3.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction bi allélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction. Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la TP53, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers et des mutations germinales dans le syndrome de Li-Fraumeni. Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose (**tableau 1**) (**Copath, 2012**).

Tableau 1 : Des exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs Humaines (**Copath, 2012**).

Gènes suppresseurs	Exemples de tumeurs impliquées
<i>TP53</i>	nombreux cancers
<i>NF1</i>	tumeurs des nerfs périphériques
<i>NF2</i>	méningiomes
<i>APC</i>	carcinomes digestifs
<i>WT1</i>	néphroblastome (tumeur de Wilms)

L'activation des gènes suppresseurs de tumeur modifie le rôle des protéines impliquées dans les différentes étapes du développement de la tumeur :

- Transduction du signal en aval pour prolifération ou entrée dans le cycle cellulaire.
- Régulation active de l'apoptose.
- Réparer l'ADN endommagé ou provoquer l'apoptose

Les oncogènes soutiennent la progression tumorale, tandis que les gènes suppresseurs de tumeurs ont tendance à inhiber ce développement cancéreux. Par conséquent, les mutations de ces gènes favorisent le développement du cancer, ce sont donc des activateurs d'oncogènes et des inhibiteurs de gènes suppresseurs. Pour que l'oncogène exerce son effet stimulant sur la progression tumorale, un seul des deux allèles du gène muté est nécessaire, et cet effet est dominant (**Hontaas, 2014**).

Avec l'émergence de mutations, des mécanismes épigénétiques peuvent intervenir au niveau des oncogènes, conduisant à une surexpression de gènes et supprimant les gènes

suppresseurs de tumeurs en les inhibant. **(Figure 4)** Par exemple, la méthylation des gènes suppresseurs de tumeur empêchera le facteur de transcription (TF) de se lier à la région du promoteur. En conséquence, le gène ne sera pas exprimé et ne pourra pas jouer son rôle de ralentissement de la prolifération. De même, la déméthylation des oncogènes permettra aux facteurs de transcription d'initier la transcription et de produire des onc protéinés, favorisant ainsi une croissance cellulaire incontrôlée **(Nelson, 2008)**.

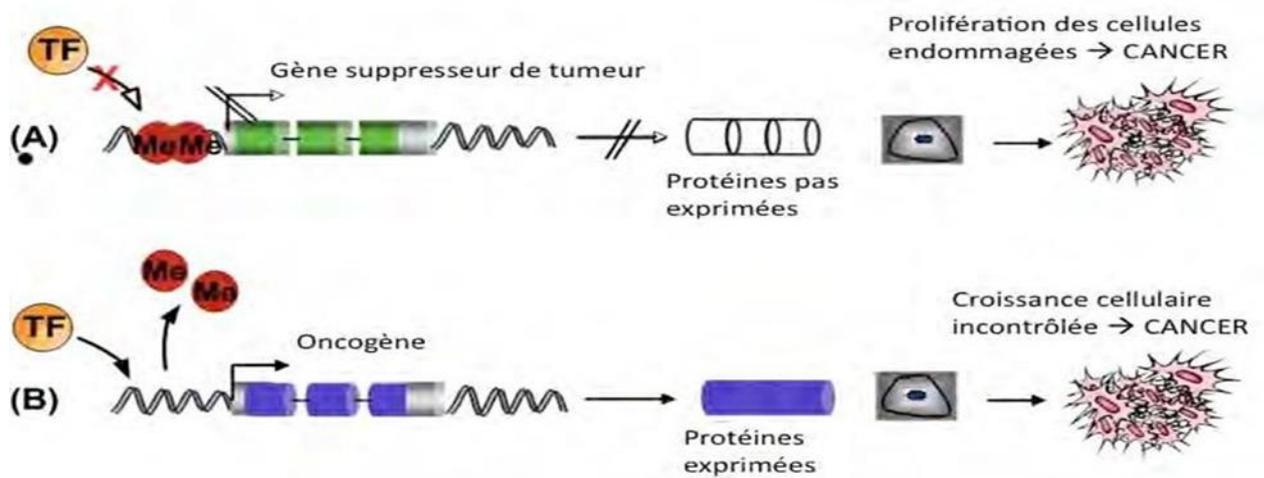


Figure 4 : Les deux mécanismes possibles par lesquels l'épigénétique peut conduire au cancer **(Nelson, 2008)**.

3.3. Les Gènes de maintien de l'intégrité

Des agents toxiques (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome. En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place. S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose. Au cours du cycle cellulaire il existe des points de contrôle systématiques où le génome est vérifié. L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti oncogènes). Ils sont impliqués dans la progression tumorale sur le mode récessif **(Hanahan et Weinberg, 2000)**.

4. Les étapes de la cancérogenèse

Pour provoquer un cancer, les cellules doivent subir un processus cancéreux, qui peut se résumer en plusieurs étapes (**Figure 5**) :

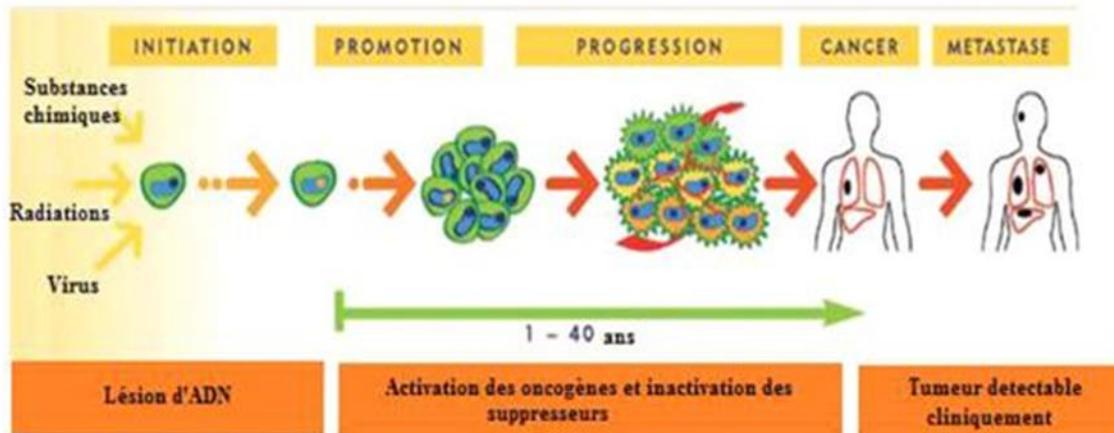


Figure 5 : Les différentes étapes du cancer (Béliveau et Gingras, 2007).

4.1. Initiation

C'est la première phase. Dans cette étape, l'ADN est altéré par un cancérigène génotoxique dit initiateur. Elle ne concerne qu'une seule cellule et ce phénomène est irréversible. Elle rend la cellule immortelle. Les cellules endommagées (initiales) échappent au contrôle normal de division cellulaire. Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (virus, parasites) ou physiques (radiations ionisantes, UV) (Le corgne, 2016).

4.2. Promotion

Elle correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée. Cette étape consiste en une prolifération plus ou moins contrôlée des cellules initiées en processus d'acquiescence des caractéristiques lui permettant de générer un cancer. Elle résulte d'une cascade d'interactions entre les cytokines et leurs récepteurs, ce qui amène à la perte de l'homéostasie tissulaire et l'émergence de clones cellulaires transformés. Plusieurs agents dits promoteurs de cancérogenèse sont impliqués dans cette étape. La nutrition et les habitudes alimentaires, l'alcoolisme, le tabagisme, les infections, les traumatismes répétés et l'âge sont les plus importants (Tigrine, 2014).

4.3. Progression

Correspond à la transformation proprement dite des cellules pré-néoplasiques en cellules malignes, dû à l'accumulation de nouvelles mutations. Enfin, la progression désigne la phase où une cellule maligne sous l'influence de nouvelles mutations génétiques, va être capable d'envahir de nouveaux tissus pour former des métastases (**Moreau, 2006**).

5. Facteurs favorisant l'activation du cancer

Un cancer n'est jamais le résultat d'une cause unique. Il faut un ensemble de facteurs pour que la maladie se développe. Un certain nombre de ces facteurs, externes et internes, ont été identifiés.

Les facteurs externes peuvent être classés en trois catégories

- **Les cancérogènes physiques** : comme les rayonnements (d'origine nucléaire ou solaire) favorisant la mutation et la rupture chromosomique, les rayons ultraviolets peuvent provoquer une rupture de l'ADN : que les patients atteints de la peau sèche pigmentée (anomalie génétiques liées) ne peuvent pas réparer : une variété de cancers du peu survient.
- **Les cancérogènes chimiques** : comme l'amiante, les composants de la fumée du tabac, l'aflatoxine (contaminant des denrées alimentaires) ou l'arsenic (polluant de l'eau de consommation) ;
- **Les cancérogènes biologiques** : comme des infections dues à certains virus (virus du papillome humain pour le cancer du col de l'utérus et virus de l'hépatite B pour le cancer du foie) ou bactéries (*Helicobacter pylori* pour le cancer de l'estomac).

Quant aux facteurs internes, nous pouvons citer l'âge et l'hérédité et l'obésité (**Devillers, 2016**).

6. Implication du microenvironnement et de l'inflammation

Le cancer n'est pas seulement lié à la prolifération incontrôlée des cellules et à diverses anomalies génétiques qui caractérisent les cellules. Il est maintenant reconnu que le microenvironnement entourant les cellules cancéreuses joue un rôle tout aussi important dans le développement des maladies.

Le microenvironnement rassemble des cellules saines et génétiquement stables qui entourent les cellules cancéreuses et participent au développement du cancer. Premièrement, les cellules cancéreuses sécrètent des facteurs inflammatoires pour attirer les cellules saines. L'environnement inflammatoire stimulera alors les mécanismes du cancer, tels que la prolifération, l'angiogenèse ou l'infiltration de cellules immunitaires. Par conséquent, les cellules endothéliales, les macrophages, les plaquettes, les fibroblastes et même les cellules immunitaires joueront un rôle très important. Les cellules cancéreuses profiteront des caractéristiques de ces différentes cellules et les utiliseront pour se développer, se répandre dans tout le corps, s'implanter dans de nouveaux organes et former de nouvelles tumeurs. Les cellules endothéliales permettront la formation de vaisseaux sanguins tumoraux, ce qui est essentiel pour la nutrition cellulaire. Les macrophages favoriseront la survie et la prolifération des cellules. Les fibroblastes participeront à l'implantation de cellules cancéreuses au site métastatique, et les cellules immunitaires aideront les cellules cancéreuses à échapper au système immunitaire (**Figure 6**) (Ségala, 2012).

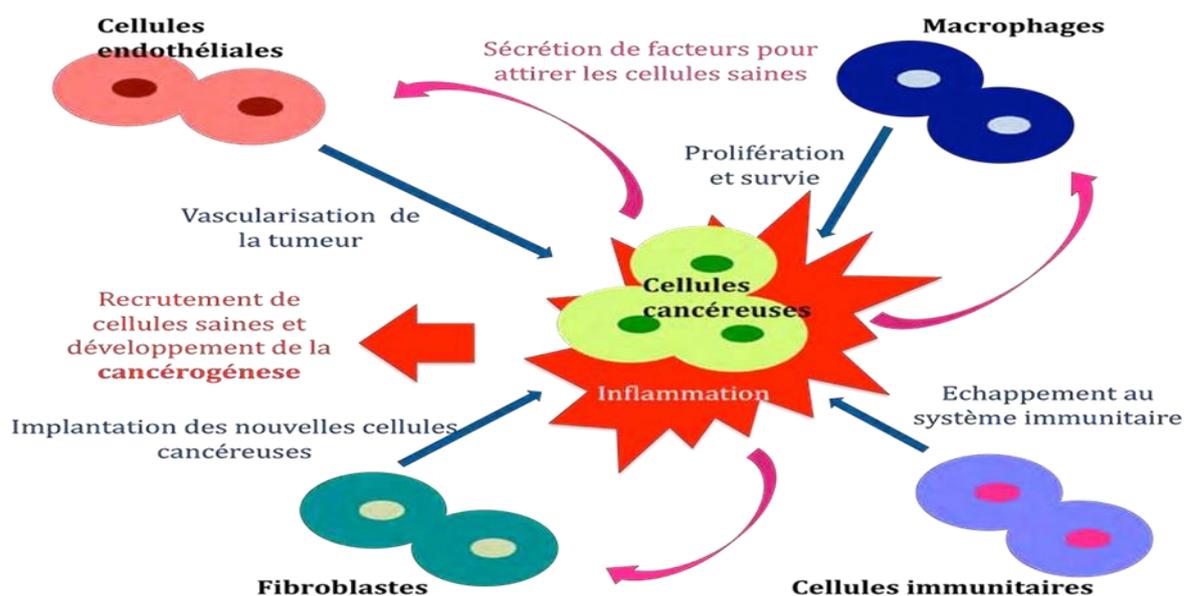


Figure 6 : Le rôle du microenvironnement dans le développement de la cancérogénèse (Ségala, 2012).

Chapitre II

Classification des cancers

Les cancers sont classés de deux manières : selon le type de tissu (type histologique) où le cancer a commencé et où il a pris naissance, ou la partie du corps où le cancer s'est développé pour la première fois. Cette section présente la première méthode : la classification des cancers selon le type histologique. La norme internationale pour la classification et la nomenclature des histologies est la Classification internationale des maladies en oncologie, troisième édition.

D'un point de vue histologique, il existe des centaines de cancers différents, qui sont regroupés en six grandes catégories : carcinome, sarcome, myélome, leucémie, lymphome et types mixtes.

1. Carcinome

Carcinome fait référence à un malin néoplasme de l'épithélium origine ou d'un cancer de l'interne ou externe doublure du corps (**Chabrilac, 2018**).

Les carcinomes sont divisés en deux sous-types principaux : l'adénocarcinome, qui se développe dans un organe ou une glande, et le carcinome épidermoïde, qui prend naissance dans l'épithélium squameux (**Benlamine, 2019**).

1.1. Cancer du colon

Le cancer colorectal (CCR) est devenu un problème de santé publique majeur en raison de sa fréquence et de sa gravité. Bien que son pronostic se soit amélioré récemment, il est possible d'améliorer la prise en charge globale grâce à un diagnostic précoce, des mesures de réanimation de haute qualité pour la chirurgie et le développement d'une chimiothérapie plus efficace, la survie globale et toutes les étapes (**Ghalek, 2011**).

Chez l'homme, on estime 42 152 nouveaux cas de cancer colorectal estimés en 2012. Ce dernier se situe au 3ème rang des dix-neuf localisations examinées. Les taux d'incidences standardisés sont de 38,4 chez l'homme et de 23,7 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,62. Avec 17 722 décès, dont 52 % chez l'homme, ce cancer se situe au 2ème rang des décès parmi les dix-neuf localisations examinées. Les taux de mortalité standardisés sont de 13,3 chez l'homme et de 7,9 chez la femme, sachant que la majorité des nouveaux cas de cancer du côlon-rectum estimés surviennent chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Avant 50 ans, les taux d'incidence sont faibles et proches.

Entre les deux sexes puis les taux augmentent avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (**Guennoui, 2014**).

C'est une maladie hétérogène, mais son développement suit un certain schéma Carcinogénèse en plusieurs étapes assez classique. En **1990**, Fearon et Vogelstein ont proposé Le modèle exact du CRC (**Figure 7**), La transformation des cellules épithéliales du côlon normales en cellules cancéreuses et Accumulation continue d'oncogènes et de mutations activant des mutations Gènes supresseurs de tumeur inactivés (**Meilleroux, 2016**).

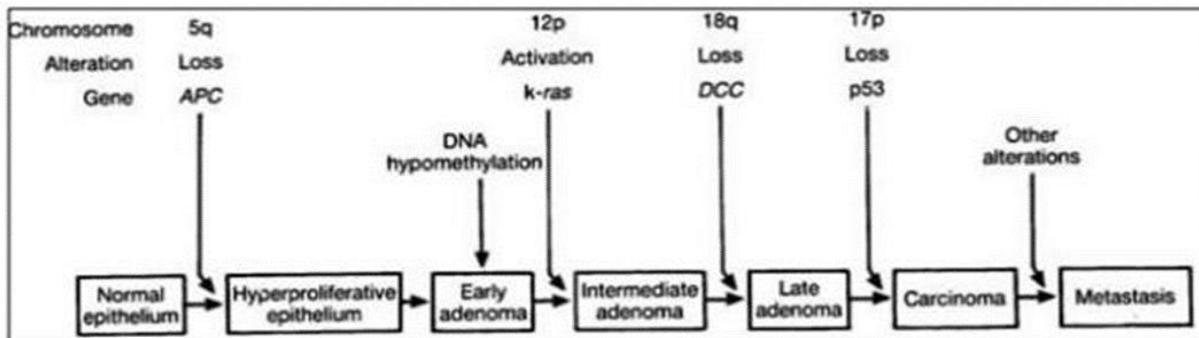


Figure 7 : Un modèle génétique pour la Tumorigènes colorectale (**Fearon et Vogelstein, 1990**).

A l'heure actuelle, trois principaux mécanismes de carcinogénèse colorectale ont été décrits (**Meilleroux, 2016**) :

- L'instabilité chromosomique responsable de pertes d'hétérozygotie = cancers LOH (loss of heterozygosity) ou CIN (chromosome instability).
- L'instabilité micro satellitaire secondaire à une instabilité génétique = cancers MSI (microsatellite instability).
- Le phénotype de méthylation des îlots CpG (CIMP), anomalie plus récemment Décrite (**Toyota et al., 1999**).

1.2. Cancer du poumon

C'est une maladie très virulente, qui, en l'absence de symptômes réellement spécifiques, est souvent diagnostiquée tardivement. De ce fait, le taux de survie moyen à cinq ans est faible, il est de 14% pour les cancers bronchiques non-à petites cellules (CBNPC) et il chute drastiquement pour les cancers bronchiques à petites cellules (4,6%). Ceci explique également que l'incidence et la mortalité du cancer du poumon soient similaires (**Derniame, 2006**).

Selon le rapport de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) de 2017[1], le cancer du poumon est le cancer le plus répandu dans le monde depuis plusieurs décennies. En 2012, 1,8 millions nouveaux cas estimés ont été diagnostiqués (12,9% des nouveaux cancers) dont 58% dans les pays en voie de développement. Il reste le 1er cancer dans le monde avec 1,20 millions de nouveaux cas (16,7% des nouveaux cancers) et il représente aussi la 1ère cause de décès par cancer dans le monde avec 1,59 millions de décès estimés en 2012 (19,4% des décès par cancer) (**Pamart, 2018**).

La consommation de tabac, et en particulier celle de cigarettes, est responsable de plus de 90% de la mortalité par cancer du poumon dans le monde. Cependant, moins de 20% des fumeurs de cigarettes développent un cancer du poumon ce qui suggère que d'autres facteurs jouent également un rôle dans le développement de cette maladie (**Derniame, 2006**).

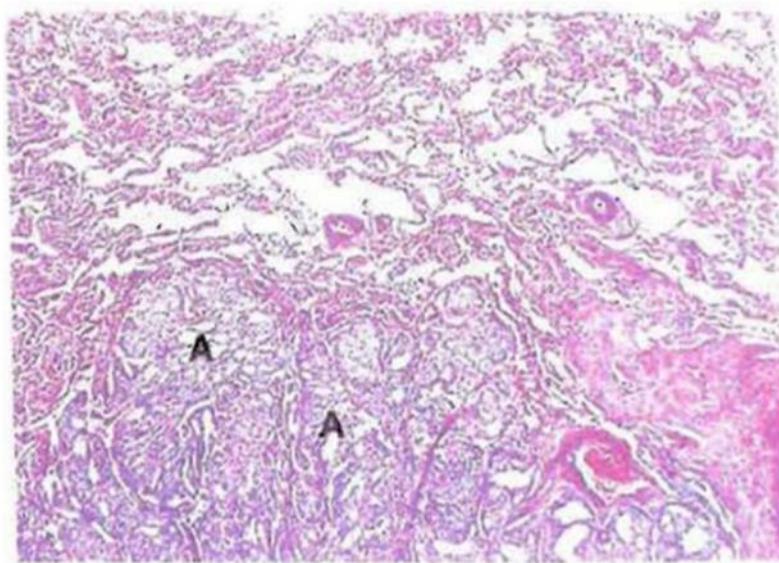


Figure 8 : L'adénocarcinome pulmonaire (Derniame, 2006).

1.3. Cancer de la prostate

C'est une pathologie qui se développe à partir des cellules de la prostate normales qui se transforment et se multiplient de façon anarchique, jusqu'à former une masse : tumeur. Avec près de 56 000 nouveaux cas estimés en France en 2012, le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. Il a été établi que les antécédents familiaux constituent un facteur de risque du cancer de la prostate.

De plus, les hommes d'origine afro-antillaise présentent un risque accru de développer ce cancer. Souvent, la découverte d'un cancer de la prostate fait suite à un toucher rectal ou à une mesure du PSA. Suite aux résultats de ces deux examens, le médecin peut réaliser une biopsie prostatique voir un bilan d'imagerie. Le choix de la stratégie thérapeutique pour le cancer de la prostate dépend des caractéristiques de la maladie : endroit, type histologique, degré d'extension et degré d'agressivité. Plusieurs types de traitements peuvent être proposés selon le résultat des examens réalisés lors du diagnostic : chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie, hormonothérapie, surveillance active (**Pegat toquet, 2018**).

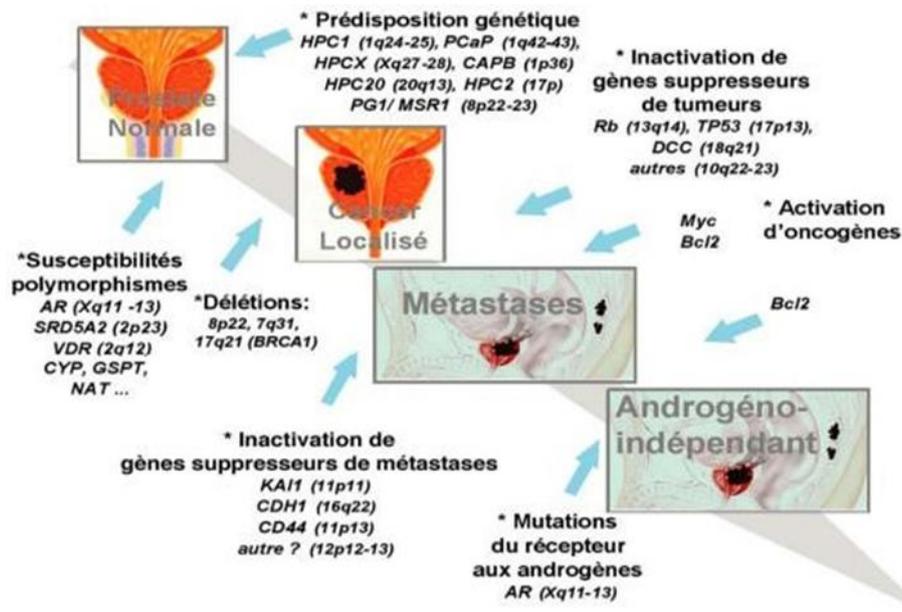


Figure 9 : Les altérations génétiques impliquées dans la carcinogenèse prostatique (**Stoti, 2008**).

1.4. Cancer du foie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un des cancers les plus fréquents au monde. Dans 70 à 90% des cas, il survient dans le cadre d'une pathologie hépatique chronique ou d'une cirrhose. Un tiers des patients cirrhotiques vont développer un CHC dans leur vie. L'étude GLOBOCAN 2008, qui a estimé l'incidence et la mortalité de 27 cancers dans 182 pays, a montré que le carcinome hépatocellulaire était le cinquième cancer en termes d'incidence chez l'homme et le septième chez la femme, avec un nombre de nouveaux cas annuels estimé à 748 000 dans le monde (522 000 chez l'homme et 226 000 chez la femme). Ces chiffres sont en augmentation par rapport à l'étude globocan 2000 qui estimait l'incidence du CHC à 564 000 nouveaux cas annuels (**Seigne, 2013**).

A l'échelle mondiale, l'infection chronique par les virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C représentent les facteurs de risques prédominants du carcinome hépatocellulaire, alors que l'infection par les parasites de la famille des Opisthorchiidae qui sont les facteurs de risque majoritaire du cholangiocarcinome. Au total, près de 80% des cancers du foie dans le monde sont causés par l'un de ces quatre agents infectieux. D'autres facteurs de risque sont aussi responsables de l'apparition du cancer du foie, tel que l'alcoolisme chronique, les aflatoxines, les composés N-nitrosés, l'obésité, le diabète, les pesticides, le thorotrast (produit de contraste utilisé en radiodiagnostic), la cigarette, les métaux lourds, les contraceptifs oraux, et certaines maladies hépatiques : cirrhose, stéatohépatite non alcoolique, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive, lithiase hépatique (Chassagne, 2017).

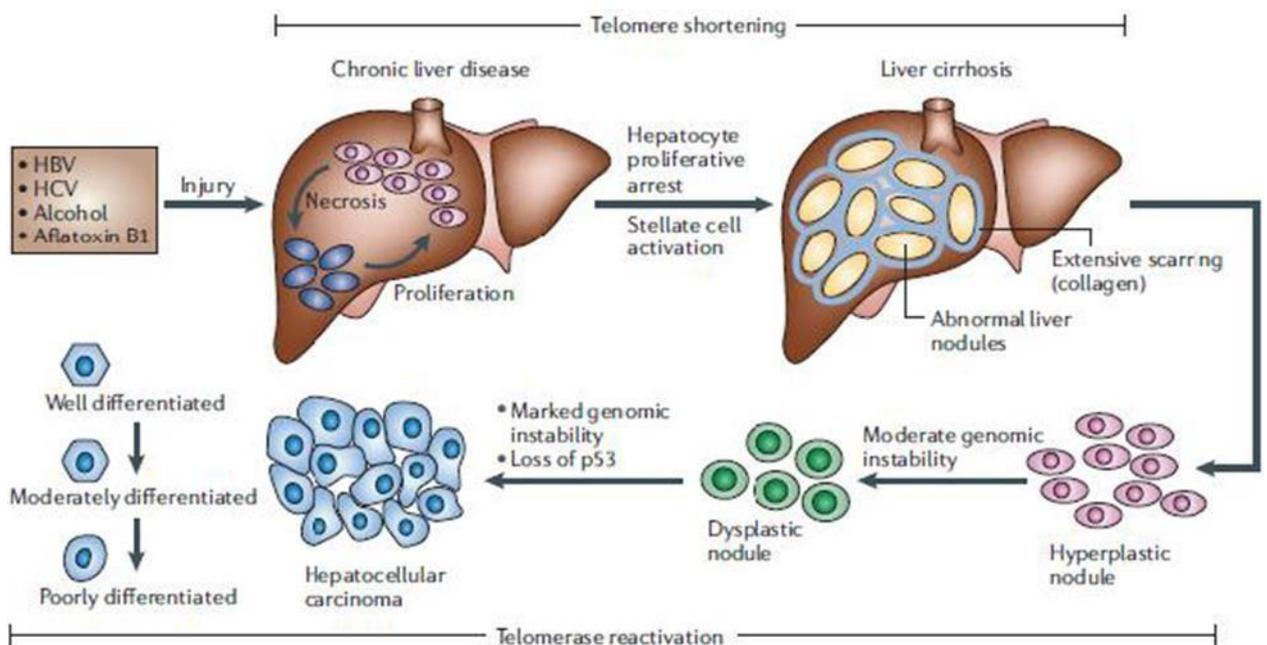


Figure 10 : La progression histopathologique du foie sain vers le CHC (Grigoletto, 2012).

1.5. Cancer du rein

Un cancer survient lorsqu'une cellule rénale normale se transforme et se multiplie de manière incontrôlée pour donner un amas de cellules cancéreuses appelé tumeur. La plupart des tumeurs du rein se développent à partir des cellules du parenchyme rénal. Elles peuvent provenir de différentes parties du néphron ce qui donnera différentes tumeurs. A l'heure actuelle, seule l'analyse histologique permet de différencier les différents types de tumeurs du rein lors du diagnostic de la maladie (Figure 11) (Gaudelot, 2017).

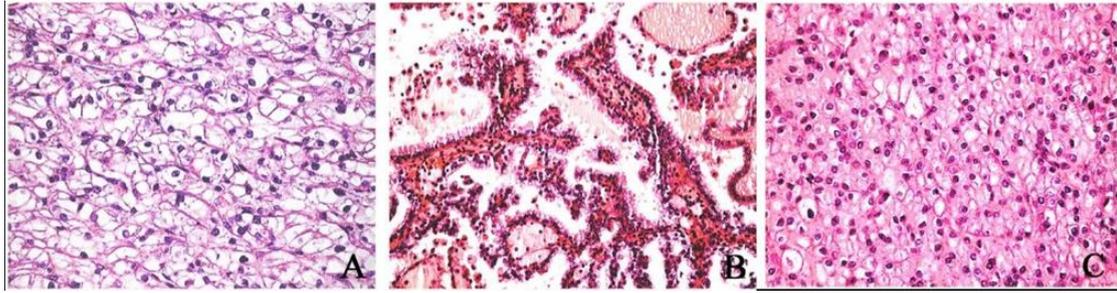


Figure 11 : Les coupes histologiques des différents types de RCC (Gaudelot, 2017).

Ce cancer se situe au treizième rang des décès par cancer, et il est responsable de 2.4% de l'ensemble des décès par cancer. L'incidence du cancer du rein ne cesse d'augmenter tant chez l'homme que chez la femme, et pendant les 2 dernières décennies, des grands pas ont été réalisés dans le cancer du rein ; les progrès dans l'imagerie menant au diagnostic à un stade plus précoce, l'amélioration des techniques chirurgicales (laparoscopie et chirurgie partielle), la meilleure connaissance de la génétique, de la biologie moléculaire et de l'immunobiologie. Mais malgré ces progrès, son pronostic reste défavorable dans ses formes évoluées (Elroumy, 2007).

En dehors de la maladie de von Hippel-lindau dont le caractère génétique est connu, les facteurs de risques les mieux identifiés restent la consommation de tabac, l'obésité et l'hypertension artérielle : 50% des cancers du rein seraient attribuables à ces trois facteurs.

- Certains facteurs représentent des risques encore discutés comme :
- Certaines expositions professionnelles : le trichloréthylène, l'exposition aux dérivés du pétrole, des métaux lourdes, de l'amiante, du cadmium, le travail dans l'industrie sidérurgique.
- L'absence de l'activité physique.
- Certaines habitudes alimentaires sont procédées chimiques agroalimentaires.
- L'infection urinaire chronique (Ben Njima Gloulou, 2012)

Le rôle de l'environnement apparait aujourd'hui de plus en plus probable.

1.6. Cancer de la peau

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe principalement dans la zone cutanée, à partir des mélanocytes, cellules responsables de la pigmentation. Il apparaît plus rarement sur les muqueuses ou dans l'œil. Par ailleurs, le mélanome peut se développer sur une tumeur naevocytaire bénigne préexistante ou sur une tumeur naevus atypique (dans 40 à 60% des cas) (Messadi, 2010).

De grandes différences d'incidence sont observées en fonction de la latitude (exposition au soleil) et des caractéristiques ethniques des populations. Cette incidence double environ tous les 10 ans et continue d'augmenter de 5% par ans dans les pays à population blanche mais reste stable dans ceux à population noire. Évaluée à environ 10 à 15 nouveaux cas par ans pour 100000 habitants dans les pays occidentaux, l'incidence passe aux alentours de 40 nouveaux cas par ans pour 100000 habitants en Australie.

Alors que les pays les plus proches de l'équateur sont les plus exposés aux ultraviolets (UV) (Aadjou, 2014).

Plusieurs facteurs sont responsables de la physiopathologie du cancer de la peau, comme la génétique ou la couleur de la peau, cependant la grande majorité des tumeurs résultent d'une exposition excessive aux rayons UV. Parmi les nombreux cancers de la peau, les plus fréquents sont : le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde et le mélanome (Hartinger, 2012).



Figure 12 : Le mélanome évident mais de diagnostic trop tardif (Castanet et Ortonne, 2011).

1.7. Cancer de l'ovaire

Les tumeurs de l'ovaire sont des processus prolifératifs développés au dépend du tissu ovarien, primitifs ou secondaires, bénins ou malins, d'aspect kystique, solide ou mixte, dont la croissance n'est pas directement liée à un dysfonctionnement hormonal (Zilfi, 2012).

Selon la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il existe sept grands groupes de tumeurs de l'ovaire, définis selon leur origine cellulaire. Les symptômes associés au cancer ovarien à un stade précoce (I et II) sont non spécifiques, rendant sa détection très difficile : perte de poids, douleurs abdominales, nausées, etc.... A un stade avancé (III et IV), les patientes présentent généralement un épanchement liquidien massif appelé « ascite » pouvant représenter plusieurs litres de liquide. Ainsi, 75% des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé (III et IV) (Thibault, 2013).

Les facteurs de risque impliqués dans les tumeurs ovariennes sont assez mal connus on reconnaît : Les facteurs de risque suivants : Age élevé : supérieur ou égale à 50 ans, Tabac, Facteurs socio- économique : le fait que l'incidence des tumeurs ovariennes et leur taux de mortalité soient 3 à 5 fois plus importants dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement, suggère qu'il existe des facteurs environnementaux dans leur étiologie, Facteurs de prédisposition génétique, Nulliparité (Diarra, 2019).



Figure 13 : L'aspect macroscopique de la coupe d'une tumeur de l'ovaire multi kystique (Diarra, 2019).

1.8. Cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col de l'utérus est une pathologie d'étiologie virale, qui met en général plus de 25 ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus oncogène à tropisme génital en passant par les différents grades de lésions histologiques précancéreuses traduisant la persistance de l'infection jusqu'au cancer invasif. Pour chaque grade de lésion cervicale précancéreuse (CIN1, CIN2 ou CIN 3), il existe une probabilité de régression vers un épithélium normal, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé (Hasnaoui, 2017).

Il représente une réelle menace pour les femmes à travers le monde, avec au moins un million de femmes atteintes, selon les dernières estimations.

Pour l'année 2015, en France, le cancer du col de l'utérus a touché près de 2 800 femmes dont plus d'un tiers est décédé. La principale cause de ce cancer est un virus, sexuellement transmissible : le papillomavirus humain ou HPV. Son infection persistante au niveau du col de l'utérus entraîne des modifications épithéliales, appelées lésions précancéreuses ou dysplasies. Avec une évolution lente sur plus de 10 ans, cette infection pourra se transformer en cancer du col de l'utérus. Pour la plupart des femmes atteintes, le problème réside dans le diagnostic beaucoup trop tardif de la maladie. Dans les pays les plus développés, dont la France, cette difficulté commence à se résoudre grâce à la mise en place de programmes de dépistage, suivis de traitements efficaces (Casal, 2017).

Le col est constitué de deux sortes de tissus : un tissu épithélial et un tissu conjonctif. Deux sortes d'épithélium se succèdent : épithélium malpighien exo cervical et épithélium glandulaire endocervical.

Ces différents tissus peuvent se transformer et donner naissance à une grande variété de tumeur. Dans la plupart des cas, le cancer du col est un carcinome épidermoïde d'origine malpighienne. Plus rarement, il s'agit d'un adénocarcinome d'origine glandulaire. Il existe également au niveau du col des tumeurs plus exceptionnelles que nous décrirons (Magendie, 1995).

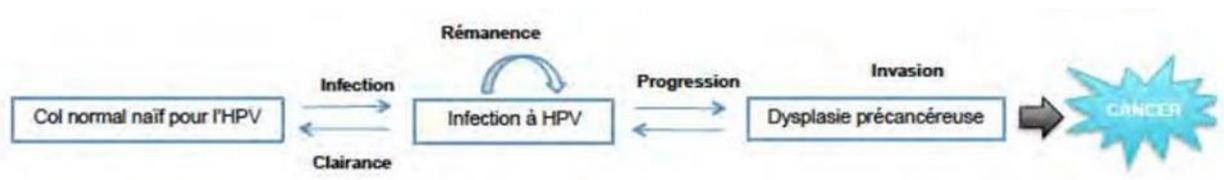


Figure 14 : Le modèle de cancérisation du cancer du col de l'utérus (Casal, 2017).

2. Sarcome

Les sarcomes sont des tumeurs rares dont la classification histologique est complexe avec des discordances diagnostiques relativement fréquentes. La description d'anomalies génomiques simples et caractéristiques dans environ la moitié des cas permet actuellement une meilleure définition des types de sarcome avec une classification plus reproductible. La connaissance de ces anomalies permet également une approche thérapeutique plus ciblée et efficace. Les sarcomes les plus fréquents sont les liposarcomes, les léiomyosarcomes, les sarcomes inclassés et les tumeurs stromales du tube digestif qui représentent au total environ les 2/3 des sarcomes (Coindre, 2015).

3. Myélome

C'est une affection maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse, avec souvent la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère libre) (El Khalifa, 2017).

4. Leucémie

Les leucémies sont des maladies hématopoïétiques clonales caractérisées par la prolifération d'un précurseur myéloïde qui s'accumule dans la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes et par une altération de l'hématopoïèse normale, des exemples de leucémie : Leucémie myéloïde ou granulocytaire, Leucémie lymphatique, lymphocytaire ou lymphoblastique et Polycythémie vraie ou érythrémie (Poleszczuk, 2015).

5. Lymphome

Les lymphomes se définissent comme des proliférations malignes des cellules du tissu lymphoïde. Ils constituent le groupe le plus fréquemment observé des syndromes Immuno-prolifératifs, avec plus de 25 types de tumeurs (Kanté, 2013).

5.1. Cancer de l'estomac

Les cancers de l'estomac sont des tumeurs malignes développées aux dépens de la paroi gastrique, Ils sont dits primitifs lorsqu'ils prennent origine au niveau de l'estomac et secondaires quand ils proviennent d'un autre organe.

Il s'agit essentiellement de l'adénocarcinome, qui représente de loin la variété histologique la plus fréquente (environ 90 à 95%), suivi en ordre de fréquence par les lymphomes (4%), les tumeurs carcinoïdes (3%) et les tumeurs stromales malignes (2%).

Au niveau mondial le cancer gastrique est le 4ème cancer le plus fréquent chez l'homme, le 5 -ème chez la femme (**Traore, 2019**).

Son incidence dans le monde est très variable d'une zone à une autre, elle est particulièrement élevée au Japon, en Chine et en Amérique de sud. En France le cancer de l'estomac se situe au 10ème rang de la pathologie cancéreuse. Dans notre pays le cancer de l'estomac est probablement le premier cancer digestif (**El Fakiri, 2013**).

Il est un cancer agressif dont le pronostic est extrêmement grave. Il est caractérisé par une importante disparité géographique (**Farouk, 2010**).

Le pronostic de l'adénocarcinome gastrique tout stade confondu est extrêmement mauvais avec une survie à 5 ans de l'ordre de 5 à 15%, principalement expliqué par le diagnostic tardif à un stade avancé de la maladie. En Europe de l'ouest, 50% des ADCG sont découverts à un stade avancé (stade tumoral III et IV). Chez les patients résecables à visée curative pris en charge par chirurgie seule, la survie à 5 ans est de 75% à 95% en cas de tumeur superficielle mais tombe à 23% avec un risque de récurrence locale ou à distance de 80% pour les stades II et III. Ces données suggèrent l'intérêt de proposer aux patients porteurs d'un ADCG non superficiel un traitement pré ou/et post-opératoire afin d'essayer de diminuer ce risque de récurrence et d'améliorer les résultats de survie (**Crombé, 2013**).

La carcinogénèse gastrique fait intervenir de nombreux facteurs de risque, certains de ces Facteurs agissant à un stade précoce et d'autres à un stade tardif qui sont : Age et niveau socio-économique, Lésions précancéreuses, L'Helicobacter pylori, Facteurs environnementaux et alimentaires, Facteurs génétiques (**Salah, 2016**).

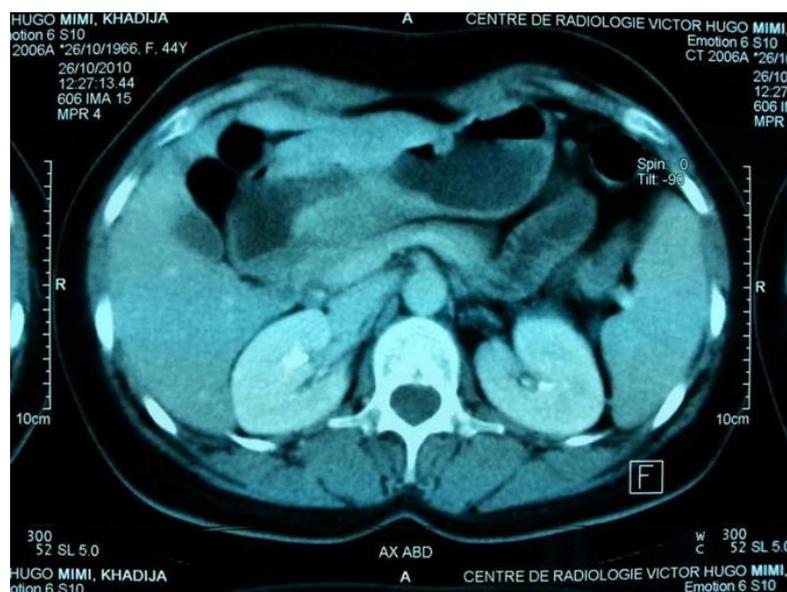


Figure 15 : Les processus tumoral antro-pylorique de l'estomac (**El Fakiri, 2013**).

5.2. Cancer du sein

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif.

Le terme de « cancer du sein » ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives, du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes (**Hachana, 2009**).

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Chaque année dans le monde, plus d'un million de nouveaux cas apparaissent, représentant 30% des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés. En Europe, l'incidence du cancer du sein croît globalement de 1 à 3% par an depuis 30 ans, cette augmentation concerne toutes les classes d'âge. En France, on a estimé le nombre de nouveaux cas de cancer du sein à 52 000 pour l'année 2009 (**Geffroy, 2019**).

Le pronostic de cette pathologie chez la femme jeune est généralement considéré comme moins bon, mais il est difficile de démontrer que l'âge est, en lui-même, un facteur pronostique indépendant et ce sont surtout les particularités de présentation des cancers chez la femme jeune (stade plus avancé, grade plus élevé, types histologiques moins favorables) qui en altèrent le pronostic global. Ce mauvais pronostic est rattaché, avant tout, à des caractéristiques biologiques plus généralement agressives du cancer du sein de la femme jeune exposées plus haut (**Dufrois, 2018**).

La dernière classification des tumeurs du sein par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) identifie vingt-deux types histologiques différents (**Tableau 2**), soulignant la grande hétérogénéité des cancers du sein. Cette classification repose sur la description morphologique des tumeurs. Bien qu'ils soient détaillés dans chaque chapitre de l'OMS, les profils immuns histochimique et moléculaire des différents types histologiques ne constituent jamais un diagnostic per se (**Franchet, 2016**).

Tableau 2 : La classification histologique des types du cancer de sein (Franchet, 2016).

Type histologique
Carcinome infiltrant de type non spécifique
Sous-types spéciaux
Carcinome lobulaire infiltrant
Carcinome tubuleux
Carcinome cribriforme infiltrant
Carcinomes mucineux
Carcinome avec faits médullaires
Carcinome avec différenciation apocrine
Carcinome avec cellules en bague à chaton
Carcinome micropapillaire infiltrant
Carcinome métaplasique
Carcinome adénoïde kystique
Sous-types rares
Carcinome avec faits neuroendocrines
Carcinome sécrétant (juvénile)
Carcinome papillaire infiltrant
Carcinome à cellules acineuses
Carcinome mucoépidermoïde
Carcinome polymorphe
Carcinome oncocytique
Carcinome à cellules riches en lipides
Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
Carcinome sébacé
Tumeurs de type annexes cutanées / glandes salivaires

Comme tout cancer, le cancer du sein est une maladie multifactorielle, c'est-à-dire que plusieurs facteurs peuvent intervenir dans la survenue de la maladie. On parle alors de facteurs de risques (**Figure 16**). Ces derniers peuvent être intrinsèques, c'est-à-dire, propres à l'individu (sexe, âge, hérédité génétique, etc.) et qui ne peuvent être modifiés. Il existe également des facteurs de risques extrinsèques (environnement, mode de vie) sur lesquels on peut parfois avoir une action pour diminuer le risque de survenu du cancer (**Jahanmohan, 2019**).

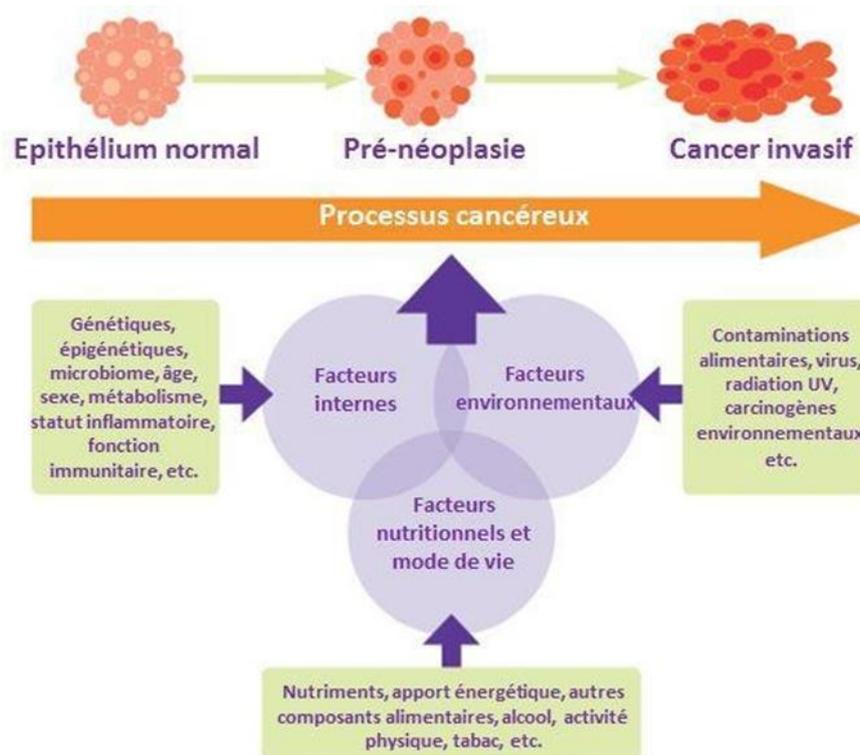


Figure 16 : Les Processus cancéreux et influences des facteurs de risques (Jahannmohan, 2019).

Les différents traitements que reçoivent les femmes atteintes de cancer du sein augmentent leurs chances de survie, parmi tous les traitements disponibles pour enrayer la maladie, la chimiothérapie est le plus agressif. Ainsi, celles qui reçoivent de la chimiothérapie en plus de la radiothérapie et de l'hormonothérapie. Les types de traitements varient en fonction du stade du cancer. Plus le stade est avancé, plus les traitements sont nombreux. Par exemple, le traitement des cancers de stade 0 (carcinome canalaire ou lobulaire in situ) consiste en une tumorectomie suivie d'une radiothérapie. Pour traiter les tumeurs de stades I et II, on a recours soit à la tumorectomie suivie d'une radiothérapie, soit à la mastectomie totale ou à la mastectomie radicale modifiée. La chimiothérapie et l'hormonothérapie sont fréquemment utilisées comme traitements adjuvants systémiques (Trudel, 2010).

6. Types mixtes

Les composants de type peuvent appartenir à une catégorie ou appartenir à différentes catégories. Quelques exemples sont :

- Carcinome adénoquameux.
- Tumeur mésodermique mixte.
- Carcinosarcome.
- Tératocarcinome (**Muller *et al.*, 2007**).

Chapitre III
Traitement du cancer

1. Traitement du cancer

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

➤ Traitements locaux

Le traitement de la forme localisée repose essentiellement sur la prise en charge chirurgicale. Si la petite masse tumorale est localisée dans une certaine partie de l'organe et qu'il n'y a pas de métastase à distance, la résection chirurgicale reste le traitement de choix. La radiothérapie est utilisée pour réduire la taille des tumeurs avant la chirurgie, ou pour empêcher les cellules cancéreuses de se développer à nouveau au même endroit après la chirurgie (**Salabert *et al.*, 2018**).

➤ Traitements systémiques

L'expérience a démontré que le traitement local du cancer par chirurgie ou par radiothérapie ne réussit pas toujours à supprimer complètement les cellules tumorales. En effet, de petits amas microscopiques de cellules malignes, appelés micrométastases, peuvent subsister même après ce traitement local. La chimiothérapie (traitement systématique) devient alors le traitement approprié, qu'elle peut atteindre toutes les parties du corps et détruire les cellules cancéreuses, même microscopiques. De plus il existe deux autres formes de traitement systémique du cancer : l'hormonothérapie et l'immunothérapie (**Joseph, 1996**).

2. Chirurgie

La chirurgie est généralement le premier traitement utilisé par les oncologues lorsque la tumeur se trouve à un endroit précis du corps. Ce type de chirurgie consiste à retirer presque toutes les cellules cancéreuses. Afin d'améliorer l'efficacité de la chirurgie et d'assurer l'ablation complète de la tumeur, la chirurgie est généralement associée à d'autres traitements, tels que la radiothérapie ou la chimiothérapie. L'un des inconvénients de la chirurgie est la douleur. De plus, Cette technique n'est pas adaptée lorsque le cancer devient agressif. En effet le procédé chirurgical localisé ne permet pas l'élimination des cellules cancéreuses qui ont pénétré dans d'autres organes sous forme de métastases (**Descôteaux, 2013**).

2.1. Chirurgie diagnostique

Premièrement, la chirurgie peut être utilisée comme un outil de diagnostic. Elle a permis Confirmer le cancer, préciser son type et son stade à partir d'une biopsie ou d'un prélèvement en fonctionnement. Le diagnostic joue un rôle important dans le processus de traitement. Il nécessite plusieurs méthodes pour retirer les tissus : acupuncture, prélèvement endoscopique et biopsie chirurgicale. Cette méthode est de plus en plus remplacée par des tests d'imagerie médicale moins invasifs (IRM, scanné) (**Thirion, 2017**).

2.2. Chirurgie à visée curative

Pour que le traitement soit curatif, il est essentiel d'obtenir un contrôle local de la tumeur. Cela implique l'éradication complète de la tumeur primitive et des lésions présentes dans les ganglions lymphatiques régionaux. Pour atteindre cet objectif, la chirurgie est la stratégie la plus appropriée et de ce point de vue, elle est toujours la pierre angulaire du traitement. Cependant, la chirurgie curative n'est plus synonyme de chirurgie de démembrement. Dans son sens principal, la chirurgie tumorale est désormais plus conservatrice que par le passé (**Bremers et al., 1999**).

Par exemple, dans le cas du cancer du sein féminin, la chirurgie conservatrice illustre parfaitement comment nous coordonnons les besoins de traitement adéquat, de conservation du sein et de qualité de vie. En effet, malgré son efficacité, la mastectomie radicale est liée au traumatisme psychologique causé par l'amputation du sein. Cela a incité les médecins à envisager une chirurgie plus conservatrice. Evidemment, seule une mastectomie partielle entraînerait un taux de récurrence locale considérable. Une revue de la littérature dans les années 1980 et 1990 a montré que si les femmes atteintes d'un cancer du sein avaient subi une mastectomie, une chirurgie mammaire conservatrice associée et une radiothérapie postopératoire, leurs taux de survie globale et de survie sans maladie étaient comparables (**Fisher, 1999**).

2.3. Chirurgie de réduction tumorale

Elle fait partie de la stratégie à visée curative, même si elle ne permet pas une marge de sécurité saine. Principalement utilisé en chimiothérapie et/ou dans les tumeurs solides radiosensibles (ovaire, testicule), visant à réduire au maximum le volume tumoral pour optimiser le rôle du traitement adjuvant (**Tamburini, 2015**).

2.4. Chirurgie des métastases

Le déroulement de l'intervention dépend de la localisation et du nombre de métastases, si les métastases sont situées au niveau du péritoine et qu'elles sont peu nombreuses et très localisées, elles peuvent être retirées en même temps que la tumeur primitive. Si les métastases sont situées au niveau du foie, elles sont parfois retirées en même temps que la tumeur primitive, mais le plus souvent une deuxième intervention est programmée deux ou trois mois plus tard pour les retirer. Dans ce cas, une chimiothérapie est prévue entre les opérations pour réduire la taille des métastases et faciliter leur résection. L'intervention consiste à retirer la partie du foie malade. Le foie se régénère ensuite, ce qui permet d'en retirer une partie importante. En cas de métastases résécables au niveau des poumons, l'intervention chirurgicale est toujours réalisée en deux temps avec une chimiothérapie entre les deux opérations.

Si les métastases ne sont pas opérables en raison de leur nombre ou de leur inaccessibilité, des traitements médicaux sont proposés (**Guennouni, 2014**).

2.5. Chirurgie prophylactique

La chirurgie prophylactique s'intègre dans la stratégie de prise en charge des personnes à haut risque de cancer. Les indications de la chirurgie prophylactique sont définies en fonction de l'évaluation du risque tumoral, de l'organe cible concerné (et de son accessibilité à une chirurgie préventive), de la nature de la prédisposition génétique et des possibilités de surveillances alternatives. Elle occupe une place dans la stratégie de prise en charge des personnes présentant une mutation génétique prédisposant au cancer ou une histoire familiale très évocatrice d'un risque élevé de cancer. La chirurgie prophylactique envisagée dépend du type de mutation constitutionnelle mise en évidence et est adaptée aux risques tumoraux connus. Elle est également envisagée séparément en fonction de l'état de la personne (ayant ou non déjà présenté une pathologie cancéreuse). Dans la prise en charge des personnes à haut risque de cancer, la chirurgie prophylactique peut faire l'objet d'une recommandation ou d'une option possible en fonction des différents paramètres suscités (**Noguès et Mouret-Fourme, 2012**).

2.6. Chirurgie réparatrice ou reconstructrice

Les conséquences morphologiques ou fonctionnelles de la chirurgie radicale peuvent être réparées et/ou reconstruites chirurgicalement. Des techniques spécifiques sont le plus souvent réalisées à l'aide de matériaux synthétiques, de lambeaux mycodermiques voire de muscle pur, ou de greffes vasculaires libres. Cette chirurgie reconstructive peut être réalisée en même temps que la chirurgie radicale (reconstruction immédiate), ou elle peut être réalisée à distance de la chirurgie radicale (reconstruction différée). Grâce à cette chirurgie, le patient retrouve son intégrité physique et ainsi une meilleure réinsertion sociale devient possible (**Tamburini, 2015**).

2.7. Chirurgie palliative

Au cours des dernières décennies, l'utilisation accrue de la technologie d'intervention a réduit les indications de la chirurgie palliative.

L'utilisation des techniques d'endoscopie et de radiologie en soins palliatifs améliore considérablement les symptômes débilitants, en particulier lorsque la tumeur bloque la cavité vasculaire par compression. La chirurgie palliative peut dans un certain nombre de cas améliorer la qualité de vie des patients, mais il n'a pas été possible de mettre en évidence des facteurs pronostiques permettant de sélectionner ceux qui pourraient en bénéficier le plus (**Legendre et al., 2001**).

3. Radiothérapie

La radiothérapie est un autre traitement courant du cancer. Cette technique consiste à exposer les cellules cancéreuses de la tumeur à des radiations tout en préservant autant que possible les tissus sains et les organes environnants. Les rayons ionisants utilisés sont principalement des rayons X, des électrons produits par des accélérateurs linéaires, ou dans une moindre mesure des rayons gamma produits par le cobalt. La radiothérapie fonctionne en ionisant les acides nucléiques (ADN et ARN) dans les cellules. A des concentrations élevées, les rayonnements fragilisent le contenu des cellules traitées et provoquent des modifications chromosomiques, bloquant ainsi le mécanisme de prolifération des cellules irradiées et provoquant leur destruction (**Descôteaux, 2013**).

3.1 Radiothérapie externe

3.1.1 Principe

La radiothérapie externe consiste à fournir des rayonnements ionisants aux lésions tumorales par le biais de photons de haute énergie ou de faisceaux d'électrons, tout en protégeant autant que possible les tissus sains environnants lors d'incidents multiples. Pour cela, le patient est placé sur une table sous l'accélérateur linéaire de particules (**Figure 17**). Pour des raisons de tolérance aux tissus sains, l'irradiation est réalisée de manière fractionnée. La dose totale est généralement administrée à raison de 5 jours par semaine, une fois par jour, pendant 5 à 6 semaines. La dose totale pour la désinfection in situ des maladies varie de 66 Gy à 80 Gy, et la dose totale pour la désinfection des petits résidus est de 50 Gy. La stratégie de traitement dépendra du stade du cancer. Pour les tumeurs à un stade précoce, l'objectif de l'irradiation est de réduire la toxicité en limitant le volume cible et la dose totale. Pour les tumeurs plus avancées, l'objectif est d'améliorer le contrôle local en augmentant la dose, en raccourcissant au maximum la durée du traitement ou en associant rayonnement et médicaments radio sensibilisants (**Cazoulat, 2013**).

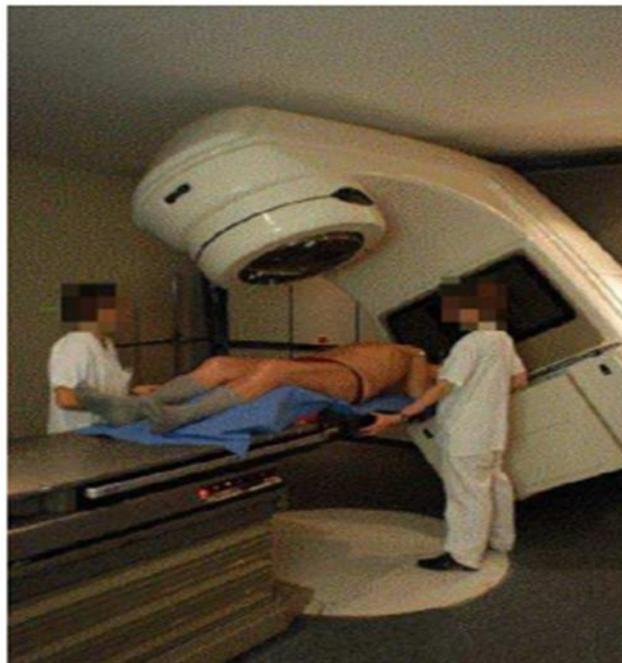


Figure 17 : Un patient positionné sous l'accélérateur linéaire en salle de traitement (**Cazoulat, 2013**).

3.1.2. Le déroulé d'un traitement de radiothérapie externe

Le graphique de la (**Figure 18**) résume les différentes étapes de la radiothérapie externe. Ces étapes se déroulent comme suit :

- Diagnostic clinique et décision thérapeutique par une équipe pluridisciplinaire
- Acquisition des images 3D de planification du patient : IRM, scanner CT, TEP...
- Planification du traitement à l'aide d'un système de planification de traitement (TPS)
- Contrôles prétraitements vérifiant que la dose peut être délivrée en accord avec le plan de traitement
- Traitement du patient en accord avec le plan vérifié
- Évaluation de l'évolution tumorale pendant le traitement
- Évaluation finale après le traitement
- Suivi du patient (**Colnot, 2019**).

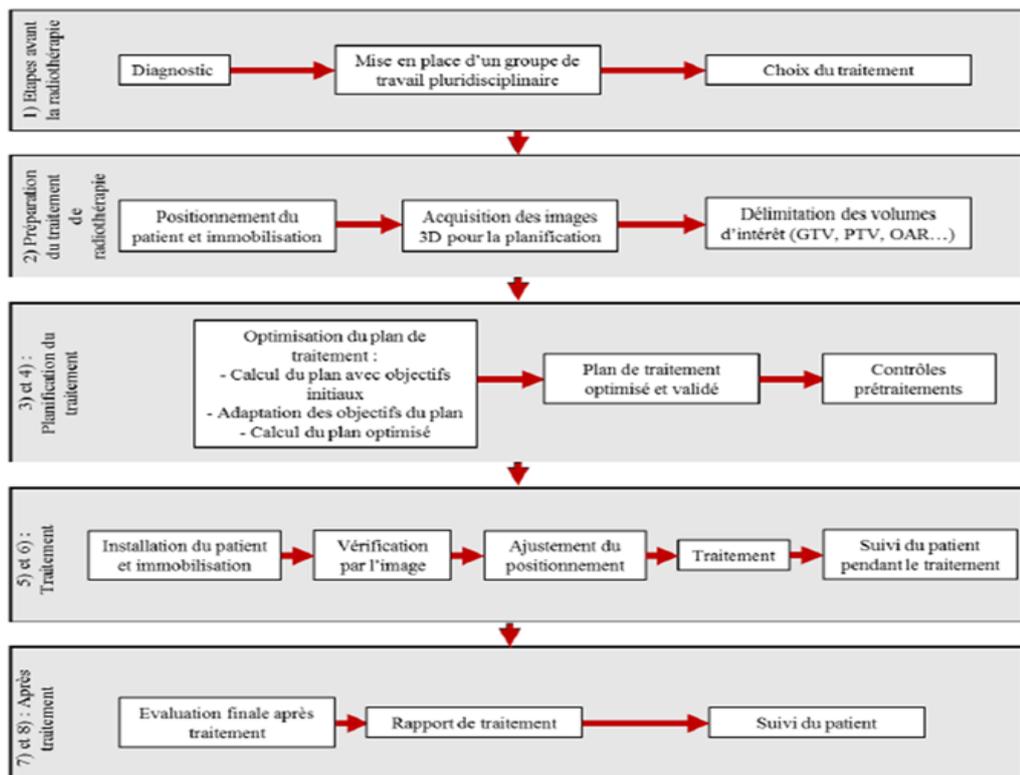


Figure 18 : Représentation schématisée des étapes de prise en charge du patient lors d'un traitement de radiothérapie (**Colnot, 2019**).

3.1.3. Effets des rayonnements ionisants sur les tissus biologiques

Les effets biologiques ultimes des rayonnements ionisants sur les tissus vivants sont produits par une série d'événements physiques et de transformations chimiques déclenchés par des phénomènes d'ionisation. Lorsque les processus électroniques des biomolécules sont directement affectés par les rayonnements ionisants ou lorsqu'ils interagissent avec des radicaux libres principalement produits par la radiolyse de l'eau, les biomolécules peuvent être directement modifiées ou détruites par les rayonnements ionisants (Moignier, 2014).

Les rayonnements ionisants produisent des radicaux libres et leur cible est l'ADN. En attaquant l'ADN, les radicaux libres peuvent provoquer des changements ou des pertes de bases, des cassures double brin, des cassures de ponts hydrogène et des réticulations avec d'autres molécules. Ces dommages à l'ADN peuvent être : directs, liés à l'interaction entre les électrons ionisés et les molécules d'ADN, ou, le plus souvent, indirects, les radicaux libres générés par la radiolyse de l'eau (Figure 19), modifiant ainsi la conformation des acides nucléiques. Et ceci est à l'origine de la mort cellulaire, de la mutation avec détérioration ou perte d'information (Ronchalde, 2019).

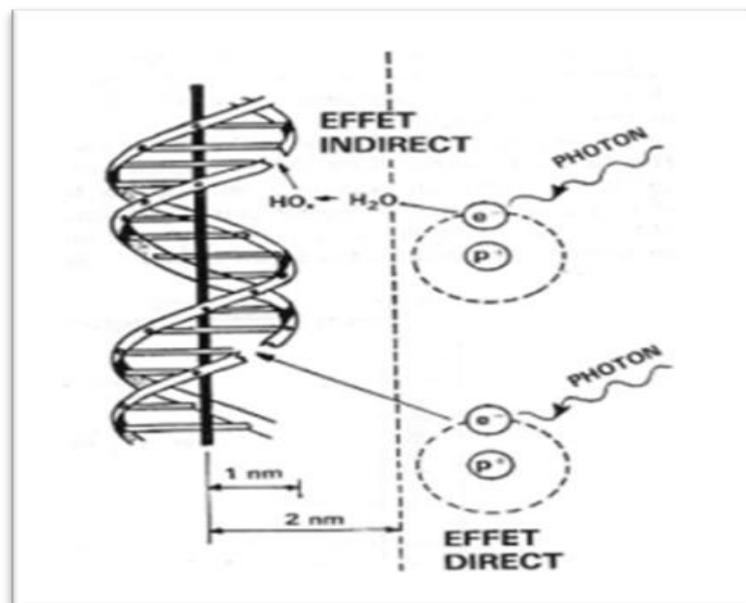


Figure 19 : Les lésions de l'ADN simple ou double brin induites par les effets directs et indirects des rayonnements ionisants (Ronchalde, 2019).

3.2. Radiothérapie interne ou curiethérapie

La curiethérapie est basée sur des sources radioactives scellées placées par contact métastaser directement à partir de la tumeur temporairement (quelques minutes à quelques jours) ou définitivement. Dans la zone à traiter, la dose est très importante, avec un gradient très rapide en périphérie. Par conséquent, les effets secondaires sont réduits. La curiethérapie est limitée à quelques indications. Utilisez une source radioactive, telle que le césium 137 ou l'iode 125.

La source radioactive est placée à l'intérieur du tissu malade ou au contact du tissu malade selon différentes formes géométriques :

- Curiothérapie intra cavitaire : placez la source radioactive dans l'applicateur Situé dans la cavité corporelle naturelle (col de l'utérus, vagin) au contact de la Site de traitement
- Curiothérapie interstitielle : insérer la source radioactive dans le tube vecteur implanté dans la tumeur (sein, langue, peau, prostate, lèvres, etc.) **(Figure 20) (Thirion, 2017).**

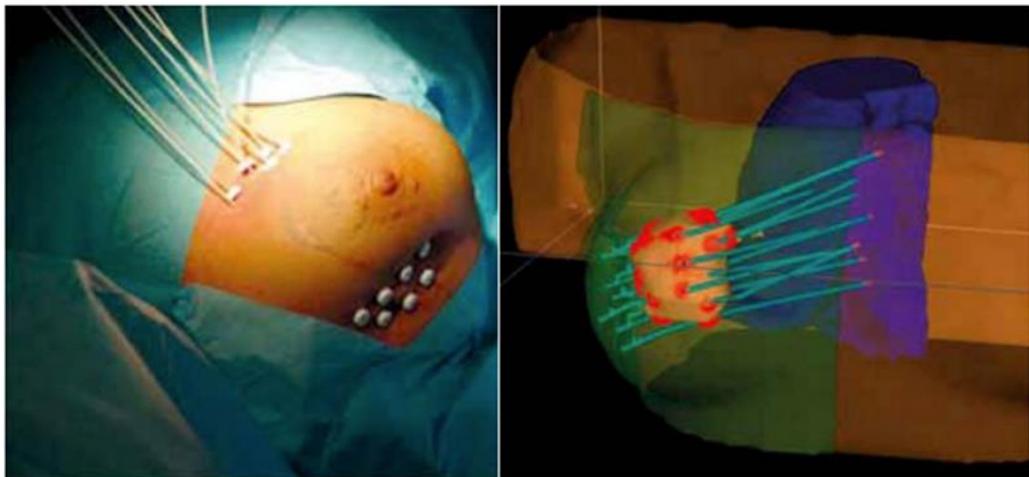


Figure 20 : Un exemple de Curiothérapie interstitielle du cancer du sein
(Skowronek, 2014).

3.2.1. L'hadronthérapie

L'hadronthérapie est la dernière technique de radiothérapie qui utilise d'autres types de particules : des hadrons, notamment des protons (protonthérapie) ou des ions carbonés émis par un accélérateur spécifique appelé cyclotron. Ils ne sont utilisés que pour les tumeurs situées dans des zones de traitement très délicates, telles que les yeux, la moelle épinière ou les zones du cerveau **(Benlakhdar, 2018).**

Les protons sont le traitement standard du mélanome de l'uvée. Ils sont utilisés pour traiter certaines tumeurs à la base du crâne, et leurs très faibles doses dans les tissus sains les rendent particulièrement attractifs pour la radiothérapie pédiatrique où le risque de cancer secondaire « radio-induit » est minimisé (Gérard *et al.*, 2010).

4. Les traitements médicamenteux

4.1. La chimiothérapie

Contrairement à la chirurgie et à la radiothérapie, la chimiothérapie est un traitement systémique, c'est-à-dire qu'elle agit sur les cellules cancéreuses dispersées dans l'ensemble de l'organisme. Ce traitement repose sur l'utilisation de substances chimiques (agents de chimiothérapie) qui agissent principalement sur les mécanismes de la division cellulaire (Berthe, 2017).

L'objectif de la chimiothérapie consiste principalement à inhiber la croissance tumorale à l'aide de médicaments capables d'interférer dans le processus de synthèse protéique ou de bloquer la division cellulaire. Cette technique de destruction de la cellule fut trouvée accidentellement, environ cinquante ans après la découverte de la radiothérapie, soit pendant la Seconde Guerre mondiale (Descôteaux, 2013).

Elle est administrée soit avant la radiothérapie (2 ou 3 cycles espacés de 28 jours) ou concomitamment à la radiothérapie (Moreau, 2006).

Il existe 4 classes d'agents chimio thérapeutiques couramment utilisés. Les chimiothérapies les plus généralement utilisées dans chaque groupe sont :

Les agents alkylants, qui ciblent directement l'ADN pour arrêter la réplication et la transcription (cisplatine, Carboplatine), les antimétaboliques, qui bloquent la synthèse des acides nucléiques (pemetrexed, Gemcitabine), les inhibiteurs de topoisomérase, qui agissent directement sur cette enzyme qui détend l'ADN et empêche la réplication et la transcription (topotecan, étoposide), les poisons du fuseau mitotique (vinorelbine, paclitaxel, Docetaxel) et l'anthracyclinique (Pensec, 2018).

Ces mécanismes d'action non spécifiques sont à l'origine des effets indésirables liés aux chimiothérapies. On distingue :

- ❖ **La chimiothérapie néo - adjuvante** : administrée avant un traitement local par chirurgie et/ou radiothérapie afin de réduire la taille de la tumeur.
- ❖ **La chimiothérapie adjuvante** : administrée après un traitement local afin d'augmenter son efficacité et de réduire le risque de récurrence.

- ❖ **La chimiothérapie palliative** : administrée sans objectif de guérison mais afin de réduire les symptômes causés par la maladie pour un maintien de la qualité de vie du patient (**Samarcq, 2020**).

4.2. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement systémique permettant de supprimer l'action stimulante des œstrogènes sur les cellules tumorales. Elle peut être indiquée : en situation métastatique, ou en thérapie adjuvante, afin de diminuer les risques de récurrence locorégionale, de cancer controlatéral et d'évolution sous forme de métastases à distance (**Castellan, 2020**).

La place de l'hormonothérapie dans le cancer du sein (avec récepteurs hormonaux positif) est particulièrement importante. L'étude des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone fait partie intégrante et systématique de l'examen de tous les cancers du sein. Schématiquement, on peut agir sur le cancer du sein par quatre voies :

- La suppression des sécrétions ovariennes est aujourd'hui rarement obtenue par chirurgie ou radiothérapie mais le plus souvent par utilisation d'agonistes de la LH-RH. Chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique dans le cancer du sein localement avancé 43.
- Les anti-œstrogènes : Tamoxifène, fulvestrant
- Les inhibiteurs de l'aromatase : anastrozol, Letrozol, exemestane
- Les progestatifs
- La décision dépendra de l'état pré ou post – ménopause et de la présence de récepteurs en pré ménopause, le produit de référence est le Tamoxifène. En post ménopause, il s'agit des anti- aromatase (**Sakhri, 2015**).

4.3. Immunothérapie

L'immunothérapie est une thérapie relativement nouvelle, elle vise à éliminer les cellules tumorales en stimulant le propre système immunitaire du patient cancéreux. En effet, les cellules tumorales sont des cellules du soi et de ce fait peu antigéniques ou pas reconnues par le système immunitaire d'où la nécessité de renforcer ce dernier pour qu'il détecte plus efficacement les cellules tumorales à détruire (**Mongis, 2017**).

Les principaux types d'immunothérapies employées incluent :

- **Les anticorps monoclonaux** : les anticorps monoclonaux sont similaires aux anticorps produits par le système immunitaire élaborés de façon à reconnaître et attaquer de manière spécifique certains composants des cellules cancéreuses.
- **Les vaccins anticancéreux** : la vaccination consiste à injecter des substances étrangères dans le corps pour activer le système immunitaire spécifique. L'idée de la vaccination anticancéreuse est de mettre au point des vaccins qui puissent être administrés une fois la maladie déclarée, lorsque la taille de la tumeur est encore suffisamment restreinte. Ce type de vaccins est actuellement testé pour combattre le mélanome et la prostate (Le sipuleucel-T (Provenge)).
- **L'immunothérapie cellulaire** : l'immunothérapie cellulaire consiste à utiliser les cellules du système immunitaire (surtout les lymphocytes) comme arme thérapeutique contre le cancer. Il peut s'agir de lymphocytes autologues (provenant du patient lui-même), qui doivent être activés au préalable, ou de lymphocytes allogéniques (provenant d'un donneur). On peut ainsi distinguer deux principales approches : le transfert de lymphocytes T spécifiques d'antigènes tumoraux et l'utilisation de NK (Belkahla Benamor, 2017).

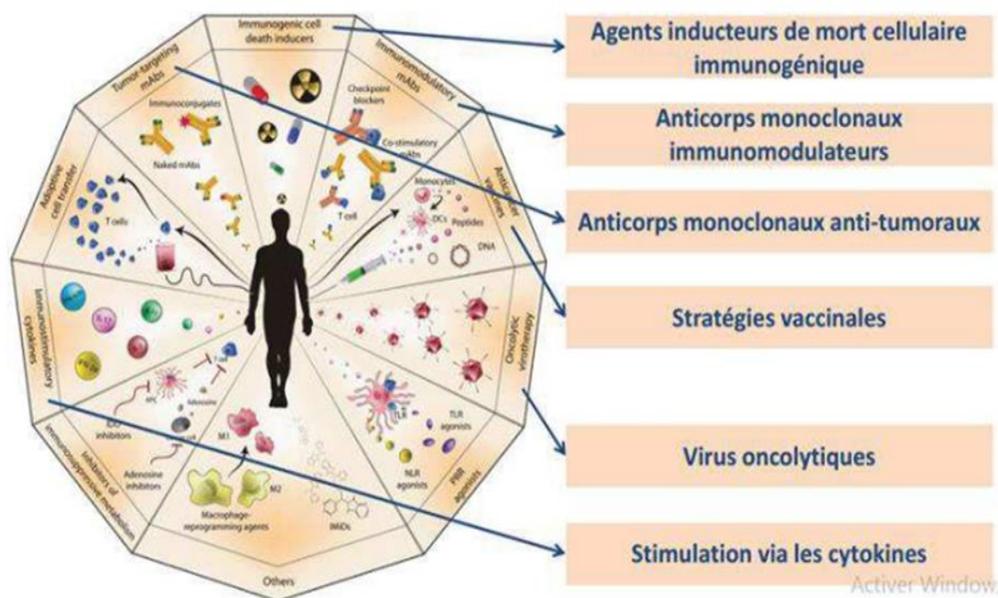


Figure 21 : Les différents types d'immunothérapies (Belkahla Benamor, 2017).

L'objectif n'est plus uniquement d'activer le système immunitaire contre les cellules tumorales, mais de tenir compte également du microenvironnement immunosuppresseur induit par la tumeur. Parmi ces mécanismes, les molécules de costimulation inhibitrices (CTLA-4, PD-1, etc.) exprimées par les lymphocytes T dans le stroma des tumeurs pourraient expliquer leur manque d'efficacité à inhiber la croissance tumorale (**Granier et al., 2016**).

4.4. Thérapie ciblée

La thérapie ciblée est utilisée pour bloquer certains mécanismes biologiques. Des cellules cancéreuses spécifiques limitent la croissance tumorale. Les traitements sont donc dits « ciblés » parce qu'ils s'appuient sur une meilleure connaissance des mécanismes biologiques des cancers et permettent de proposer aux patients des traitements adaptés aux caractéristiques moléculaires de leurs tumeurs. La thérapie ciblée agit plus spécifiquement sur les cellules tumorales et limite les dommages occasionnés sur les cellules normales. L'objectif de ces traitements ciblés est de permettre des diagnostics et des pronostics individualisés, en fonction des spécificités génétiques et biologiques des tumeurs des patients, mais prennent également en compte son environnement, son milieu social et son mode de vie (**Martin, 2017**).

Les thérapies ciblées sont utilisées chez des patients ayant une hémopathie ou une maladie métastatique ou localement avancée qui sont soit naïfs de traitement systémique, soit prétraitée. Seulement 6 % des indications des thérapies ciblées, portées par trois molécules (Trastuzumab et Pertuzumab dans le cancer du sein, Imatinib dans les GIST), sont utilisées en traitement adjuvant ou néoadjuvant, amenant la grande majorité (94 %) des indications des thérapies ciblées à une utilisation à un stade avancé de maladie cancéreuse (**Figure 22**). Dans cette majorité d'indications, environ la moitié autorise une utilisation chez le patient naïf de traitement (1ère ligne ou indication ne spécifiant pas la ligne de traitement) (**Balard, 2018**).

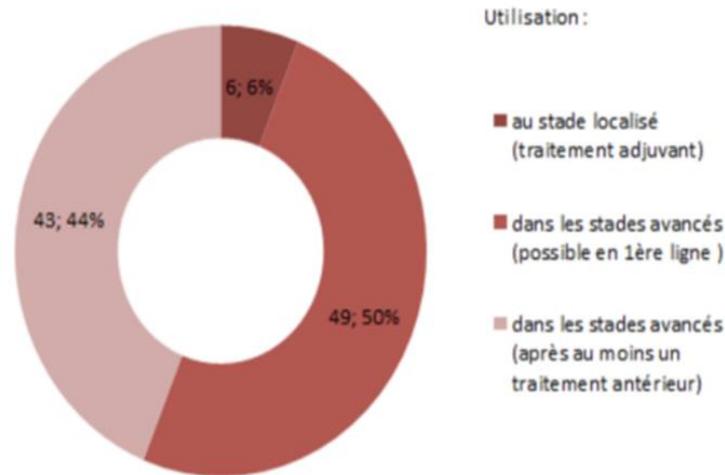


Figure 22 : Le moment d'utilisation des thérapies ciblées (Balard, 2018).

5. Les médicaments anticancéreux et leur utilisation

5.1. Paclitaxel

Parmi les nombreux agents thérapeutiques utilisés en oncologie, le paclitaxel (Taxol®) est sans doute celui qui a suscité le plus d'intérêt. Il est utilisé en clinique pour le traitement des cancers de l'ovaire, du sein et des poumons. Il agit comme poison du fuseau mitotique en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules et en stabilisant le polymère formé. Le paclitaxel possède une structure chimique complexe basée sur un squelette tétracyclique taxane (Lamotte, 2015).

5.2. Bevacizumab

C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui cible le VEGF circulant (Vascular Endothelial Growth Factor) Son mécanisme d'action est basé sur la liaison entre le VEGF et ses récepteurs sur la surface des cellules endothéliales. Sous l'effet de la stimulation, les cellules endothéliales prolifèrent et de nouveaux petits vaisseaux apparaissent. C'est ce que l'on appelle la néo angiogenèse. Elle se lie au facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse : le VEGF. Il inhibe ainsi la liaison du VEGF à ses récepteurs, VEGFR-1 ou VEGFR-2 à la surface des cellules endothéliales. Elle entraîne donc un blocage des phénomènes de néovascularisation, ce qui a pour conséquence une inhibition de la croissance tumorale (Assemat-Cubaynes, 2018).

Le Bevacizumab est également utilisé dans le traitement des glioblastomes, en 2ème ligne de traitement, aux Etats-Unis depuis 2005 et au Japon depuis 2013. Utilisés dans le traitement du Cancer colorectal métastatique (**Brulebois, 2014**).

5.3. Docetaxel

Le Docetaxel est un alcaloïde dérivé des aiguilles d'ifs, de la famille des taxanes. Le Docetaxel stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules stables : il empêche ainsi leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, ce qui est indispensable au cours de l'interphase et de la mitose. Ce mécanisme a pour but de bloquer la mitose et donc la multiplication cellulaire, ce blocage entraîne une mort de la cellule. Après des essais précliniques et cliniques concluants, le dossier d'enregistrement du Docetaxel est déposé en 1994, en Europe et aux États-Unis, pour une utilisation contre le cancer du sein et du poumon (**Grandin ,2019**).

5.4. Carboplatine

Le Carboplatine est un médicament cytotoxique du groupe des alkylants appartenant structurellement à la famille des dérivés de platine dont le chef de file est le cisplatine. Utilisation comme une alternative au cisplatine dans le traitement de plusieurs tumeurs solides. Il n'est pratiquement pas absorbé par voie orale. En clinique, il est donc administré en perfusion IV. L'efficacité du Carboplatine a été démontrée dans les tumeurs cérébrales, les médulloblastomes, les neuroblastomes, les tumeurs germinales malignes et les rétinoblastomes (**Moeung, 2018**).

Le Carboplatine fait partie des analogues du platine de deuxième génération. Il a été développé pour avoir une marge thérapeutique plus grande et une moindre toxicité rénale que le cisplatine. Il est également utilisé dans divers protocoles de mono- ou polychimiothérapie, en remplacement ou non du cisplatine (en cas de néphrotoxicité), pour le traitement des cancers pulmonaires, gynécologiques, uro-génitaux, des VADS, les cancers du sein et les carcinomes. Sa toxicité dose-limitantes est la thrombopénie (**Schmitt, 2010**).

5.5. Gemcitabine

La Gemcitabine est une nouvelle option de chimiothérapie intéressante pour les patients atteints d'un cancer du pancréas avancé, une maladie considérée actuellement comme incurable (**Noble et Goa, 1997**).

Elle possède plusieurs propriétés uniques et spectre d'activité spécifique. Les lésions cytotoxiques causées par la Gemcitabine comprennent la destruction de cellules avec un ADN actif synthèse (phase S) et le blocage de la progression du cycle cellulaire à la limite de phase G1/S. La Gemcitabine était à l'origine utilisée pour ses effets antiviraux, mais est maintenant largement utilisée comme agent chimio thérapeutique anticancéreux. La Gemcitabine est recommandée en monothérapie en chimiothérapie de première intention pour patients atteints d'un cancer du pancréas avancé. Il est également utilisé pour la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein, cancer de la vessie et cancer de l'ovaire (**Jia et Xie, 2015**).

5.6. Trastuzumab

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine HER2. Il est indiqué entre autres, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-positif, Il semble diminuer la production de VEGF par les cellules cancéreuses uniquement in vitro laissant présumer un mécanisme anti-angiogénique indépendant du VEGF « in vivo ». Il peut être utilisé en monothérapie chez des patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (**Genevée, 2014**).

5.7. Paclitaxel/Bevacizumab

L'association Bevacizumab-paclitaxel est un standard dans le traitement du cancer du sein métastatique. Au-delà de la troisième ligne, elle a montré une amélioration de la survie sans progression par rapport à l'utilisation de paclitaxel seul, ainsi qu'une augmentation du taux de réponse (**Zarza et al., 2013**).

L'intervention de Bevacizumab améliore la puissance du paclitaxel dans le traitement des MPE (le traitement des épanchements pleuraux malins) avec un taux de survie accru des patients en inhibant la production de VEGF et en prolongeant la durée d'interaction continue entre le médicament de chimiothérapie et les tissus tumoraux (**Qi et al., 2016**).

Cette association semble également intéressante dans le cancer bronchopulmonaire à petites cellules (CPC) ou dans les mélanomes. Des études précliniques ont montré l'effet synergique de ces deux traitements, possiblement en raison d'une augmentation de la concentration intra tumorale du paclitaxel lorsque celui-ci est administré avec le Bevacizumab. Elles sont semblées réalisable chez des patients traités pour un cancer bronchique avec un profil de toxicité acceptable. Ce schéma pourrait être évalué dans des études prospectives (**Zarza et al., 2013**).

5.8. Docetaxel/Bevacizumab

L'ajout de Bevacizumab à un taxane (Docetaxel ou paclitaxel) améliore la survie sans progression (SSP) des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (**William et al., 2010**).

Le Bevacizumab Apporte un bénéfice clinique en association avec le Docetaxel (DXL), un agent stabilisant les microtubules, dans le traitement des cancers métastatiques du sein et de la prostate. L'effet de Docetaxel et Bevacizumab sur des lignées cellulaires de cancer du sein métastatique et de la prostate : Bevacizumab seul n'a pas diminué la prolifération cellulaire mais en combinaison avec Docetaxel, Bevacizumab a amélioré l'activité antiproliférative de Docetaxel (**Ortholan et al., 2010**).

5.9. Cyclophosphamide/ Doxorubicine

La Doxorubicine est un antibiotique cytotoxique anthracyclinique. Elle exerce ses effets anticancéreux et toxiques selon plusieurs mécanismes dont l'intercalation à l'ADN, l'inhibition de la topoisomérase II et la formation de radicaux libres. Elle induit un stress oxydant, des dommages à l'ADN conduisant aussi bien à la mort des cellules cancéreuses que des cardiomyocytes (**Mazevet, 2015**).

L'association de Doxorubicine et de Cyclophosphamide (AC) est un protocole de chimiothérapie adjuvant standard, dans le cancer du sein métastatique (MBC) se sont les produits plus de nausées et de vomissements ainsi qu'un incident d'insuffisance cardiaque congestive (**Jones et al., 2006**).

Partie expérimentale

1. Cadre d'étude et échantillonnage

Notre travail prospectif s'est intéressé à 32 malades de sexe féminin présentant un cancer du dont 19 diagnostiquées avec un cancer de sein et 13 individus avec un cancer des ovaires, prises en charge par le comité thérapeutique de Chirurgie de l'Institut IBN ZOHR pendant la période allant de mars à avril 2021. Le diagnostic de la maladie a été établi sur l'ensemble des données cliniques et l'ensemble des examens complémentaires spécifiques avec la pratique d'une mammographie et échographie pour tous les malades et la confirmation par l'examen anatomopathologique des biopsies.

Nous nous sommes donc proposé d'étudier les perturbations du bilan lipidique à savoir les variations du taux du cholestérol, triglycéride, cholestérol HDL et cholestérol LDL chez les patientes suscitées après leurs chimiothérapies.

La population d'étude a été traitées par l'un des médicaments anticancéreux suivants : Paclitaxel, Bevacizumab, association Paclitaxel/Bevacizumab, Trastuzumab, et association Cyclophosphamide/Doxorubicine.

2. Matériel et méthodes

2.1. Matériel

2.1.1. Matériel biologique

Pour les échantillons sanguins, des prises ont été prélevés de la veine du bras de chaque malade tôt le matin. Ils ont ensuite été acheminés au laboratoire de biochimie de l'hôpital IBN ZOHR pour le dosage des paramètres du bilan lipidique (**Annexe 1**).

2.1.2. Matériel non biologique

L'ensemble des outils, appareillages et réactifs utilisés pour la réalisation de cette étude est décrit dans les annexes (**Annexe 2, 3 et 4**)

2.2. Méthodes

2.2.1. Paramètres biochimiques

2.2.1.1. Cholestérol

Le cholestérol est un des lipides les plus intéressants dans la nature. Contrairement aux autres lipides, il est retrouvé à de fortes concentrations dans les membranes des cellules des mammifères.

C'est un paramètre de base du bilan lipidique et indispensable à notre organisme car il participe à de nombreux processus biochimiques puisqu'il entre dans les constitutions des membranes cellulaire et intervient dans la synthèse de nombreuses hormones stéroïdienne et sexuelles, ainsi le cholestérol est nécessaire pour la fabrication de la vitamine D à la surface de la peau (**Voisin, 2015**).

➤ **Principe de dosage de cholestérol total**

La méthode de dosage du cholestérol total est basée sur la réaction enzymatique présentée dans (Figure 23). 1 ml du réactif de travail a été ajouté à 10 µl d'échantillons. Après incubation pendant 5 min à température 37°C le mélange réactionnel a ensuite été lu au spectrophotomètre à une longueur d'onde 505 nm.

➤ **Calcul**

Cholestérol (mg/dl) = DO échantillon / DO étalon × 200mg/dl Facteur de conversion : mg/dl × 0.02586 = mmol/l.

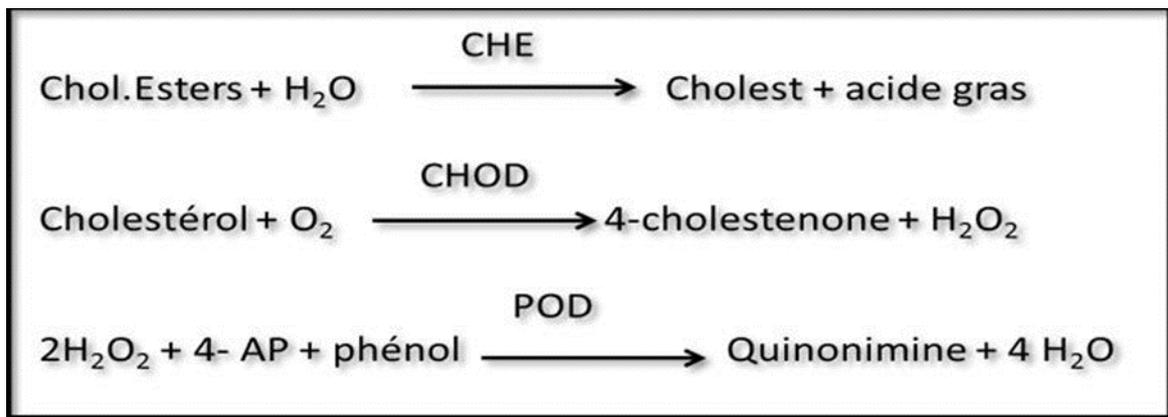


Figure 23 : Réactions enzymatiques et colorimétriques de la détermination de taux de cholestérol.

2.2.1.2. Triglycéride

Les triglycérides (TG) représentent l'une des principales réserves d'énergie de l'organisme. Afin de permettre le transport des TG non solubles dans la circulation périphérique, ils sont comme le cholestérol, font partie de la classe des lipides. Ils constituent une réserve énergétique très importante. Ils sont composés de glycérol et d'acide provenant essentiellement de la métabolisation du sucre et d'alcool et des corps gras. Les triglycérides, produites par le foie et proviennent des graisses apportées par notre alimentation, la consommation de sucre et d'alcool mais également de la synthèse hépatique (Pinkele, 2015).

➤ **Principe de dosage de Triglycérides**

10 µl de l'échantillon ont été ajoutés à 1 ml du réactif, ensuite ce mélange a été incubé pendant 7 min à une température égale 37°C et lu avec un spectrophotomètre à 505 nm.

➤ **Calcul**

$(\text{DO échantillon} - \text{DO blanc}) / (\text{DO étalon} - \text{DO blanc}) \times 200 = \text{mg / dl}$ Facteur de conversion mg/dl × 0.0113 = mmol/l.

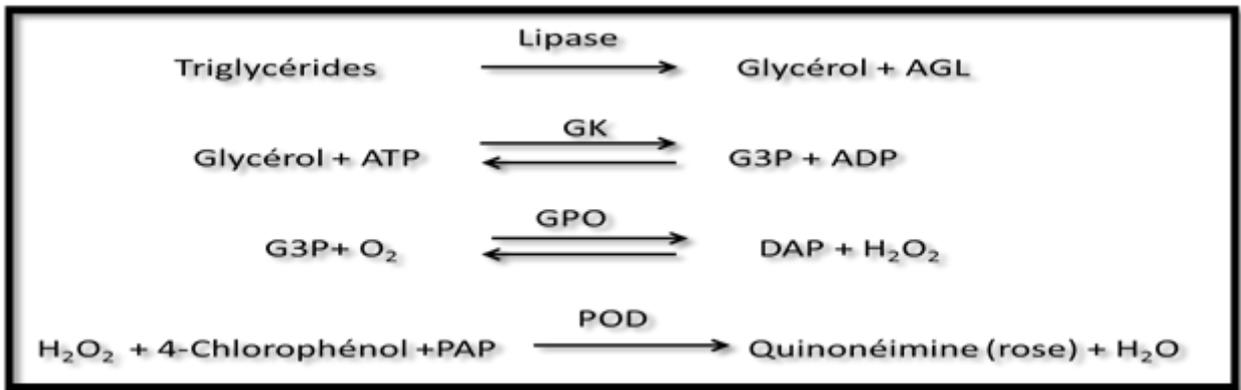


Figure24 : Réaction enzymatique et colorimétriques de la détermination de taux de triglycéride.

2.2.1.3. Cholestérol HDL

La principale fonction des HDL est le transport inverse du cholestérol des tissus vers le foie leur conférant ainsi un rôle de protection cardio-vasculaire. L'élément le plus important dans mesure de cholestérol est le HDL (lipoprotéine de haute densité). Appelé bon cholestérol, son rôle est de capter le cholestérol en excès dans le sang et de le conduire à la fois pour qu'il soit éliminée avec la bile et nettoie les parois des artères et enlève les surplus de cholestérol du corps. Le taux HDL est considéré trop faible lorsqu'il est inférieur à 0.35g/l, un taux élevé de HDL $\geq 0.60\text{g/l}$ (Tanaka, 2019).

➤ Principe de dosage de cholestérol HDL

Les échantillons doivent être précipités par un réactif de précipitation. Ensuite ce mélange a été centrifugé pendant 15 min à 5000 tour/min. 1ml du réactif de travail a été ajouté à 10 μl de surnageant. Après incubation à 37°C pendant 5 min, la couleur du cocktail réactionnel a été à une longueur d'onde égale à 505 nm.

➤ Calcul

Cholestérol -HDL = DO échantillon / DO étalon $\times n$

$n = 5.17 \text{ mmol/l}$.

2.2.1.4. Cholestérol LDL

C'est une lipoprotéine de basse densité également appelé mauvais cholestérol. Il transporte beaucoup de cholestérol dans le sang, générant derrière lui des dépôts gras contre les parois des artères et contribue aux maladies du cœur (Bouillet, 2013).

➤ Calcul

LDL = Cholestérol – (triglycéride /5 + HDL).

2.2.2. Analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée par le programme Graph Pad Prism 6. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm S.E.M. Le test T de student's a été utilisé pour comparer la différence entre tous les traitements utilisés pour chaque paramètre biologique (cholestérol, triglycéride, cholestérol HDL et cholestérol LDL). Les valeurs de $p < 0.05$ ont été considérées comme significatives.

Résultats et discussion

Le cancer est la maladie responsable du plus grand nombre de décès dans les pays industrialisés. La recherche internationale réalise des progrès dans les développements de nouvelles thérapies et dans la compréhension des mécanismes de tumorigènes. En effet, de nombreuses avancées ont mis en évidence de nouvelles voies de signalisation, protéines ou gènes, induisant la survenue ou la progression des cancers, pouvant être utilisés comme biomarqueur de l'état cancéreux ou de la réponse au traitement ; ainsi que le développement de thérapies ciblées (**Voisin, 2015**). Cependant, les traitements anticancéreux peuvent engendrer de nombreuses perturbations sur les métabolismes cellulaires et donc provoquer des effets indésirables difficiles à supporter pour le patient. Ces effets sont fréquents mais ils ne sont pas systématiques. Ils sont variables selon le type de traitement, les doses administrées, l'état général du patient, la durée des cures (**Carol, 2017**).

L'objectif de ce travail était d'étudier l'effet de la chimiothérapie appliquée dans le protocole de traitement de 32 patientes admises à l'hôpital IBN ZOHR et ayant un cancer de sein ou d'ovaire sur le bilan lipidique et d'explorer les éventuelles anomalies lipidiques en les comparant pour chaque traitement anticancéreux appliqué (Paclitaxel, Bevacizumab, association Paclitaxel/Bevacizumab, Trastuzumab, et association Cyclophosphamide/Doxorubicine).

Le dosage des paramètres du bilan lipidique (cholestérol, triglycéride, cholestérol HDL et LDL) chez ces malades traitées par les agents anticancéreux suscités est représenté dans les tableaux **3,4,5,6** dans l'annexe **5** Les moyennes exprimées en mmol/L et l'erreur standard de la moyenne (SEM) des valeurs des lipides sériques étudiés chez les malades pour chaque traitement sont illustrés dans la figure ci-après (**Figure 25**).

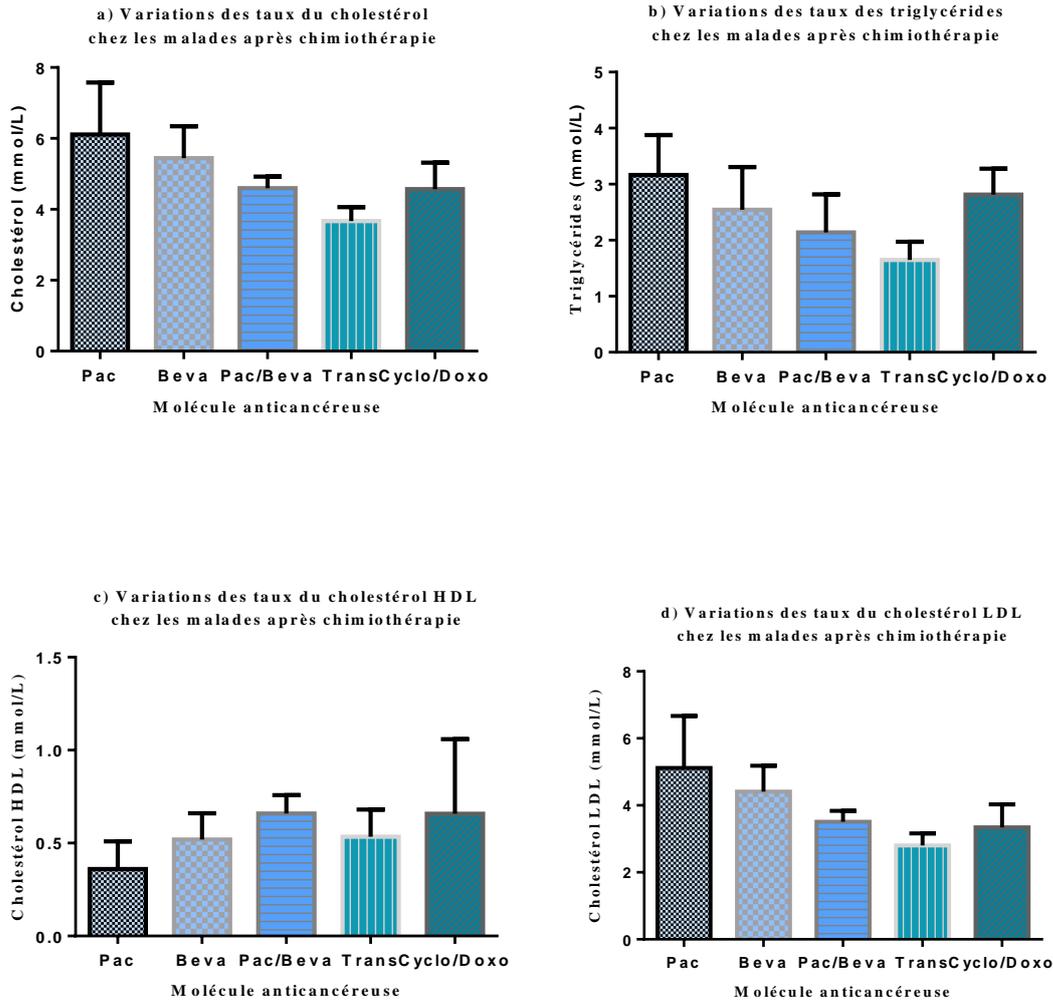


Figure 25 : Les résultats des paramètres biochimiques étudiés chez les malades.

Nous avons noté : une hypertriglycéridémie (supérieure à 1,6 mmol/L chez la femme selon les recommandations américaines) dans les 5 groupes de traitement (**Bonnefont-Rousselot, 2016**) ; une cholestérolémie normale (inférieure à 5.2 mmol/L) pour les groupes traités par l'association Paclitaxel/Bevacizumab, le Trastuzumab, et l'association Cyclophosphamide/Doxorubicine. Néanmoins ce même paramètre a atteint la limite supérieure (5.2 à 6.1 mmol/L) dans les deux autres groupes. Une augmentation du taux sérique du LDL-cholestérol (supérieure à 2,6 mmol/L) chez toutes les malades ; avec un taux sérique relativement élevé du HDL cholestérol (inférieur à 1 mmol/L) chez tous les individus compris dans cette étude ont été reporté. Chez tous ces malades les taux des LDL-cholestérol et du cholestérol total été augmentés.

La comparaison des moyennes entre les différents traitements montre qu'il n'existe pas de différence significative pour chaque paramètre dosé à savoir le cholestérol total, les triglycérides, l'HDL-cholestérol ainsi que LDL-cholestérol ($p < 0.05$).

A ce jour, il existe peu ou pas d'études traitant les perturbations du bilan lipidique en présence d'un cancer et/ou une chimiothérapie. En effet, la seule étude réalisée dans ce sens remonte en 2011, où une équipe tunisienne a exploré la variation du bilan lipidique chez des malades ayant un cancer colorectal avant traitement anticancéreux et a conclu que les perturbations de ce bilan touchent essentiellement le cholestérol total, le HDL cholestérol et le LDL cholestérol. Ils ont par la suite proposé d'évaluer ces paramètres à l'état basal en vue de suivre leur évolution après traitement dans le cancer colorectal (**Abaza et al. 2011**).

Dans la littérature, tous les travaux précédents n'ont traité que les variations du bilan hépatique et rénal puisque certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer peuvent affecter le fonctionnement des reins.

Certains traitements du cancer ou des localisations tumorales au foie (métastases hépatiques, cancer du foie, compression des voies biliaires) peuvent aussi altérer son fonctionnement. D'où l'importance du bilan hépatique, qui comprend un dosage des transaminases, des gamma-GT et de la bilirubine, permettant ainsi de révéler un éventuel dysfonctionnement.

Dans une étude très récente, **Boutiere et collaborateurs (2021)** ont voulu chercher les perturbations du métabolisme mitochondriale hépatique et musculaire et du métabolisme énergétique dans un modèle murin de cancer du côlon et de chimiothérapie, leurs résultats ont suggéré que leur modèle d'étude est bien caractérisé par une perturbation du métabolisme énergétique principalement liée à la chimiothérapie. Dans une autre étude, la même équipe avait montré qu'en présence d'un cancer et d'une chimiothérapie (dans une situation de tumeur extra-hépatique), il y avait une perturbation du métabolisme mitochondrial hépatique.

Par ailleurs, les résultats de la présente étude concernant les paramètres du bilan lipidique des malades traitées par chimiothérapie pourraient donner des différences significatives par comparaison à un groupe témoin n'ayant aucune pathologie.

Conclusion

Et

Perspectives

Conclusion et perspectives

Parce qu'il n'existe pas un mais des cancers et parce que chaque malade est unique, différents types de traitements peuvent être proposés seuls ou de manière associée. Néanmoins, leurs effets indésirables sont multiples, selon les types des traitements et les posologies administrées de nos jours en clinique humaine. La combinaison de plusieurs agents de chimiothérapie, accentue cette toxicité provoquant ainsi une intolérance médicamenteuse des patients cancéreux et ceci peut se traduire par des variations du bilan biologique des malades.

A travers cette étude nous avons pu démontrer qu'après comparaison de cinq agents anticancéreux (Paclitaxel, Bevacizumab, association de Paclitaxel/Bevacizumab, Trastuzumab et association de Cyclophosphamide/Doxorubicine) administrés comme protocole de traitement de 33 malades ayant le cancer de sein et des ovaires, il n'existe pas d'effet significatif sur les paramètres du bilan lipidique (cholestérol total, triglycéride, cholestérol HDL et cholestérol LDL).

De ce fait, il serait plus judicieux de comparer ces variations avec une population de sujet témoins n'ayant aucune pathologie afin de conclure par rapport aux éventuelles perturbations induites comme effet indésirable de la chimiothérapie.

A l'avenir, nous préconisons d'élargir notre étude, en sélectionnant un effectif beaucoup plus important de patients. Ce qui va permettre d'expliquer l'effet immédiat des anticancéreux utilisés seuls ou combinés sur les paramètres du bilan biologique. La compréhension de ces mécanismes sur le plan moléculaire pourrait conduire à proposer un complément de traitement, sans pour autant altérer l'efficacité des anticancéreux, tout en minimisant les effets indésirables et améliorant l'espérance de vie des patients cancéreux.

*Références
bibliographiques*

A

Aadjou, N. Mélanome intérêt des thérapies actuelles et des marqueurs biologiques dans la prise en charge du mélanome métastatique. Médecine et Pharmacie. Rabat : Université Mohammed V-Souissi, (2014), p.1-85.

Abaza, H Ghanem, A Jmal, A Harzallah, L Rahal, K et Guemira, F. Variation du bilan lipidique chez des malades ayant un cancer colorectal. *LA Tunisie Médicale*, (2011)89, p.147-150.

Adams, J-M et Cory, S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogène*, (2007) 26, p.1324-1337, DOI : 10.1038/sj.onc.1210220.

Assemat-Cubaynes, A. Efficacité et tolérance du Bevacizumab dans le glioblastome récidivant. Etude de l'effet du Bevacizumab en IRM. Médecine. Limoges : Université de Limoges, (2018), p.31- 156.

B

Balard, P. État des lieux et perspectives de prise en charge des thérapies ciblées en oncologie en France. Sciences Pharmaceutiques. Rouen : Université de Rouen Normandie, (2018), p.1-138.

Belkahla Benamor, S. Immunothérapie et métabolisme tumorale. Médecine humaine et pathologie. Montpellier : Université Montpellier, (2017), p.4-142.

Ben Njima Gloulou, B. Identification et Caractérisation des cellules Tumorales Circulantes dans le Cancer Rénal a Cellules Claires. Génétique Humaine. Paris : Université René Descartes, (2012), p.23-176.

Benlakhdar, F. Etude de l'effet des nanomatériaux sur l'absorption des rayonnements dans un tissu biologique. Physique. Oran : Université des sciences et technologies d'Oran Mohamed Boudiaf, (2018), p.1-132.

Benlamine, S. Evaluation de la qualité d'exérèse des cancers en chirurgie maxillo-faciale en fonction de la localisation. Médecine et Pharmacie. Marrakech : Université Cadi Ayyad, (2019), p. 1-123.

Berthe, A. « Métabolisme énergétique et traitements anti cancéreux : caractérisation des effets de la Δ -troglitazone et du 2-désoxyglucose sur les cellules d'adénocarcinomes mammaires ». *Biologie Cellulaire*. Nancy : Université de Lorraine, (2013), p.1-119.

Bonnefont-Rousselot. Le bilan lipidique en 2016. *Feuillets de Biologie*, (2016), p.39-52.

Bouillet, B. Etude de la capacité d'inhibition de l'apolipoprotéine C1 sur l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol chez des patients coronariens normolipidémiques et hyperlipidémiques et chez des patients diabétiques. *Sciences de la vie*. Bourgogne : Université de Bourgogne, (2013), p.16-150.

Boutiere, M Vial, G Lamarche, F Dubouchaud, H Fontaine, E Moinard, C et

Bremers, A-J Rutgerst, E-J et Van de Velde, C-J. Cancer surgery : the last 25 years. *Cancer treatment reviews*, (1999)25, p. 333–353, DOI : 10.1053/ctrv.1999.0147.

Brulebois, M. L'avastin, son fonctionnement, sa place dans l'arsenal thérapeutique oncologique, son apport dans la prise en charge des patients et son importance économique. *Sciences pharmaceutiques*. Nancy : Université de Lorraine, (2014), p.18-102.

C

Carol, M. Prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse à l'officine par homéopathie, aromathérapie et phytothérapie. *Sciences Pharmaceutiques*. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, (2017), p.4-141.

Castanet, G et Ortonne, J-P. Grain de beauté : du symptôme au diagnostic. *Traité de Médecine Akos*, (2011)6, p.1-4, DOI : 10.1016/S1634-6939(11)50032-8.

Castellan, M. toxicités bucco-dentaires de l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein chez la femme. *Chirurgie Dentaire*. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, (2020), p.1-53.

Cazoulat, G. Radiothérapie guidée par l'image du cancer de la prostate : vers l'intégration des déformations anatomiques. *Traitement du signal et Télécommunications*. Rennes : Université de Rennes 1, (2013), p.1-151.

Chassagne, F. Cancer du foie au Cambodge : état des lieux épidémiologiques, description des médecines traditionnelles utilisées et évaluation d'espèces médicinales sélectionnées. Pharmacologie. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, (2017), p.15-173.

Cheng, N Chytil, A Shyr, Y Joly, A et Moses, H-L. Transforming Growth Factor-B Signaling-Deficient Fibroblasts Enhance Hepatocyte Growth Factor Signaling in Mammary Carcinoma Cells to Promote Scattering and Invasion. *Molecular cancer Research*, (2008)10, p.1521–33, DOI : 10.1158/1541-7786.mcr-07-2203.

Coindre, J-M. Les sarcomes : de la pathologie à la pathologie moléculaire et nouvelle nosologie. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, (2015)199, p.33-39.

Colnot, J. Risques de complications associées à la radiothérapie externe : étude comparative des doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie. Radio et hadron-thérapies. Orsay : Université Paris-Sud, (2019), p.1-262.

Copath. Moyens et objectif de l'anatomie pathologie en médecine. Collège français des pathologistes, (2011), p.1-24.

Crombé, T. Identification des facteurs prédictifs de non réalisation de la chimiothérapie adjuvante dans les adénocarcinomes gastriques engagés dans une stratégie thérapeutique à visée curative. Médecine. Lille : Université du droit et de la sante - Lille 2, (2013), p.2-28.

D

Derniame, S. Cancer du poumon / Réponse immunitaire locale modulation tumeur dépendante. Médecine humaine et pathologie. Nancy : Université Henri Poincaré, (2006), p.18-237.

Descôteaux, C. Développement de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement des cancers féminins. Oncologie. Trois-Rivières, Québec : Université du Québec à Trois-Rivières, (2013), p.1-196.

Devillers, M. Conception, évaluation et modélisation de biocapteurs pour la détection électrochimique du facteur de motilité autocrine : biomarqueur potentiel de cancers métastatiques. Chimie organique. Paris : Université Paris-Saclay, (2016), p.7-197.

Diarra, Z. Tumeurs de l’ovaire : aspects épidémiologiques et anatomopathologiques. Médecine. Bamako : Université des sciences, des techniques et des Technologies de Bamako, (2019), p.1-53.

Dufrois, E. Etude descriptive des circonstances diagnostiques du cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans et place de l’autopalpation mammaire dans cette population. Médecine humaine et pathologie. Bordeaux : Université de Bordeaux, (2013), p.12-61.

E

El Fakiri, S. Le Cancer de l’Estomac Etat des lieux : à propos d’une série de 50 cas au service de chirurgie viscérale à l’Hôpital Militaire Avicenne. Médecine et Pharmacie. Marrakech : Université Cadi Ayyad, (2013), p.1-114.

El Khalifa, Y. Myélome multiple expérience du service médecine interne HMA hôpital militaire Avicenne Marrakech. Médecine et pharmacie. Marrakech : Université cadi Ayyad, (2017), p.1-102.

Elroumy, E. Le Cancer du Rein : étude rétrospective. Médecine et pharmacie. Marrakech : Université cadi Ayyad, (2007), p.1-131.

F

Farouk, A. La prise en charge du cancer de l’estomac au CHU MED VI. Médecine et Pharmacie. Marrakech : Université cadi Ayyad, (2010), p.1-89.

Fearon, E-R et Vogelstein, B. A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell*, (1990)61, p.759-767, DOI : 10.1016/0092-8674(90)90186-i.

Fisher, B. From Halsted to prevention and beyond : advances in the management of Breast cancer during the twentieth Century. *European Journal of Cancer*, (1999)35, p.1963-1973, DOI : 10.1016/s0959-8049(99)00217-8.

Franchet, C. Analyse d’image automatisée de l’hybridation in situ en fluorescence pour l’évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein. Médecine spécialisée clinique. Toulouse : Université Toulouse III – Paul Sabatier, (2016), p.8-123.

G

Gaudelot, K. Rôle de miR-21 dans la progression tumorale et la chimiorésistance des carcinomes rénaux a cellules claires Etude de la boucle de régulation entre miR-21 et PPAR α . Science de la vie et de la santé. Lille : Université du droit et de la sante-Lille II, (2017), p.8-100.

Genevée, T. Prescription de Trastuzumab IV dans le carcinome mammaire métastatique HER2+ : données épidémiologiques, modalités de prescription, évaluation de l'efficacité au sein d'un CLCC et proposition d'une dose IV standardisée. Sciences pharmaceutiques. Bordeaux : Université de Bordeaux 2 - Victor Segalen, (2014), p.6-96.

Gérard, J-P. Thariat, J. Giraud, P et Cosset, J-M. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. *Bulletin du Cancer*, (2010)97, p.743-751, DOI : 10.1684/bdc.2010.1142.

Ghalek, M. Etude épidémiologique, anatomopathologique et génotypique du cancer du côlon dans une population de l'Ouest algérien. Embryogenèse et Oncogenèse. Oran : Université d'Oran, (2011), p.1-117.

Grandin, X. Évaluation rétrospective sur l'utilisation du Docetaxel chez les patients traités pour un cancer du sein en adjuvant au centre François Baclesse en 2016. Sciences pharmaceutiques. Caen : Université Caen Normandie, (2019), p.5-98.

Granier, C Karaki, S Roussel, H Badoual, C Trana, T Ansona, M Fabree, E Oudarda, S et Tartour, E. Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. *Médecine interne*, (2016), p.1-7, DOI : 10.1016/j.revmed.2016.05.023.

Grigoletto, A. rôle de la Reptine dans le carcinome hépatocellulaire. Biologie cellulaire et physiopathologie. Bordeaux : Université Bordeaux 2, (2012), p.6-134.

Guennouni, N. Cancer Colorectal et utilité clinique des marqueurs biologique. Médecine et Pharmacie. Rabat : Université Mohammed V- Souissi, (2014), p.1-116.

H

Hachana, M- R. Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien. Sciences Biologiques et Biotechnologiques. Monastir : Université de Monastir, (2009), p.1-176.

Hanahan, D et Weinberg, R-A. Hallmarks of Cancer : The Next Generation. *Cell*, (2011)144, p.646-674, DOI : 10.1016/j.cell.2011.02.013.

Hanahan, D et Weinberg, R-A. The Hallmarks of Cancer. *Cell*, (2000)100, p.57-70, DOI : 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.

Hartinger, A. Détection du cancer de la peau par tomographie d'impédance électrique. Génie biomédical. Montréal : école polytechnique de Montréal, (2012), p.1-126.

Holland, F. Cancer Médecine, N 5 IIème édition. BC Decker Inc. London : Robert C Bast, Jr, MD, Donald W Kufe, MD, Raphael E Pollock, MD, PhD, Ralph R Weichselbaum, MD, James F Holland, MD, ScD (hc) et Emil Frei, III, MD,2000, p.1. ISBN-10 : 1-55009-113-1

Hontaas, A. Prise en charge des patients cancéreux à l'officine. Pharmacie. Toulouse : Université Toulouse III - Paul Sabatier, (2014), p.14-123.

J

Jacolot, M-C. Les cellules souches cancéreuses, origines du cancer ? Hypothèses, caractéristiques et implications thérapeutiques en médecine humaine et vétérinaire. Médecine. Paris : école nationale vétérinaire d'Alfort, (2013), p.13-73.

Jahanmohan, J-P. Les cancers du sein Agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteur pronostics de la rechute du cancer du sein triple Négatif. Médecine humaine et pathologie. Clermont-Ferrand : Université Clermont Auvergne, (2019), p.1-114.

Jia, Y et Xie, J. Promising Molecular mechanisms responsible for Gemcitabine resistance in cancer. *Genes and Diseases*, (2015), p.1-8, DOI : 10.1016/j.gendis.2015.07.003.

Jones, SE Savin, MA Holmes, FA O'Shaughnessy, JA Blum, JL Vukelja, S McIntyre, K-J Pippin, E-J Bordelon, J-H Kirby, R Sandbach, J Hyman, W-J Khandelwa, P Negrón, A-G Richards, D-A Anthony, S-P Mennel, R-G Boehm, K-A Meyer, W-G et Asmar, L. Phase III Trial Comparing Doxorubicine Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, (2006)24, p. 5381-5387, DOI : 10.1200/jco.2006.06.5391.

Joseph, A. Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie. Montréal : Université de Montréal, (1996), p. 5-51.

K

Kanté, H-M. Aspects épidémiologiques et immunohistochimiques des lymphomes au service d'anatomie et de cytologie pathologiques au CHU du Point-G à propos de 20 cas. Médecine et d'Odonto Stomatologie. Bamako : Université de Bamako, (2013), p.1-49.

Khenchouche, A. le cancer du col de l'utérus : coïnfection par le papillomavirus humain et par l'Epstein-Barr virus. Biologie moléculaire. Sétif : Université Ferhat Abbas Sétif 1, (2014), p.1-106.

L

Lamotte, Y. Design, synthèse et évaluation biologique de mimes du Paclitaxel dérivés de la proline. Chimie Moléculaire. Paris : université Pierre et Marie Curie, (2015), p.1- 263.

Le corgne, A. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire. Pharmacie. Dijon : Université de Bourgogne, (2016), p.17-114.

Lecerf-Schmidt, F. Conception et développement de nouveaux ligands des transporteurs ABCG2 et MRP1 dans le cadre de la résistance à de multiples drogues anticancéreuses. Chimie-Biologie. Genève : Université Grenoble Alpes, (2015), p.17-377.

Legendre, H Van Huyse, F Caroli-Bosc, X-F et Pector, J-C. Occlusions Intestinales chez le patient cancéreux : résultats de la chirurgie palliative. *Annales de Chirurgie*, (2001)126, p.227-31, DOI : 10.1016/S0003-3944(01)00509-0.

Lipinski, M-M et Jacks, T. The retinoblastoma gene family in differentiation and development. *Oncogene*, (1999)18, p.7873-7882, DOI : 10.1038/sj.onc.1203244.

Lohard, S. Propagation d'un signal pro-apoptotiques paracrines via la voie CGAS/STING lors des chimiothérapies antimétaboliques. Cancérologie. Nantes : Université de Nantes, (2019), p.15-139.

M

Magendie, S. Le cancer du col de l'utérus chez la femme jeune. Médecine. Limoges : université de Limoges, (1995), p.8-191.

Martin, E. Thérapies ciblées chez les femmes atteintes de cancer du sein métastatique : diffusion, impact sur la prise en charge, poids des représentations sociales et adhésion thérapeutique. Santé publique et épidémiologie. Paris : Université Paris Saclay, (2017), p.1-392.

Mazevet, M. Etude de la cardiotoxicité induite par les traitements anticancéreux : Rôle d'Epac dans la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine. Biologie moléculaire. Paris : Université Paris Saclay, (2015), p.11- 281.

Meilleroux, J. Evaluation de la qualité des critères anatomopathologiques et de la réalisation des tests moléculaires chez les patients atteints de cancers colorectaux. Médecine spécialisée clinique. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, (2016), p.7-98.

Messadi, M. Caractérisation Automatique des Tumeurs de la peau les Techniques de Traitement et D'analyse D'images. Électronique Biomédicale. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid, (2010), P.1-166.

Moeung, S. Evaluation du suivi thérapeutique pharmacologique du Carboplatine et étude pharmacocinétique-pharmacogénétique de l'étoposide dans le cadre d'un essai clinique de phase II d'intensification thérapeutique en cancérologie. Pharmacologie. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, (2018), p.12-177.

Moignier, C. dosimétrie des faisceaux de photons de petites dimensions utilisés en radiothérapie stéréotaxique : Détermination des données dosimétriques de base et évaluation des systèmes de planification de traitement. Physique médical. Orsay : Université Paris-Sud, (2014), p.1-167.

Mongis, A. Une nouvelle stratégie d'immunothérapie : cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale. Biologie Moléculaire et Cellulaire. Orléans : Université d'Orléans, (2017), p.1-178.

Moreau, D. Étude de nouvelles cibles moléculaires de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules pharmaco modulées par des substances originales naturelles et synthétiques. Sciences de la Vie et de la Santé. Nantes : Université de Nantes, (2006), p.1-194.

Muller, M Dupré, P-F Lucas, B Simon, B Malhaire, J-P Guillemet, C Dessogne, P Pradier, O. Le Carcinosarcome ovarien. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, (2007), p.399-402, DOI : 10.1016/j.jgyn.2007.03.001.

N

Nelson, S. Comparative methylation hybridization. *Nature Education*, (2008)1, p.55.

Noble, S et Goa, KL. Gemcitabine A Review of its Pharmacology and Clinical Potential in Nonsmall Cell Lung Cancer and Pancreatic Cancer. *Adis Drug Evaluation*, (1997)54, p. 447-472, DOI : 10.2165/00003495-199754030-00009.

Noguès, C et Mouret-Fourme, E. Indications et efficacité de la chirurgie prophylactique des cancers gynécologiques et digestifs avec prédisposition génétique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, (2012)196, p.1237-1245, DOI : 10.1016/S0001-4079(19)31707-8.

O

Ortholan, C Durivault, J Hannoun-Levi, J-M Guyot, M Bourcier, C Ambrosetti, D Safe, S et Page, G. Bevacizumab/Docetaxel association is more efficient than Docetoxal alone in reducing Breast and prostate cancer cell Growth : A new paradigm for understanding the therapeutic effect of combined Treatment. *European journal of cancer*, (2010) 46, p. 3022- 3036, DOI : 10.1016/j.ejca.2010.07.021.

P

Pamart, G. Etude préliminaire de la réponse osseuse scanographique et métabolique des patients avec cancer du poumon non à petites cellules avec altération moléculaire et métastases osseuses traités par thérapie ciblée. Médecine. Lille : Université de Lille, (2018), p.3-49.

Pegat Toquet, A. Cancer de la prostate et les hormonothérapies de nouvelles générations. Pharmacie.Toulous : Université Toulouse III - Paul Sabatier, (2018), p.1-107.

Pensec, C. Impact de la chimiothérapie sur le microbiote intestinal à travers l'exemple du pemetrexed sur les modèles murins PDX. *Biologie et Santé*. Nantes : Université de Nantes, (2018), p.1-148.

Petel, P. Progrès dans le traitement du cancer par Immunothérapie Sciences pharmaceutiques. Rouen : Université de Rouen Normandie, (2019), p.20-79.

Pinkele, C. Régulation épigénétique de la lipolyse intravasculaire des triglycérides. *Biochimie*. Lyon : Université Claude Bernard - Lyon I, (2015), p.16-165.

Poleszczuk, L. Apport de l'immunophénotypage par cytométrie en flux dans la classification morphologique des leucémies aiguës myéloïdes. *Biologie Médicale*. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, (2015), p.5-84.

Q

Qi, N Li, F Li, X Kang, H Zhao, H et Du, N. Combination use of paclitaxel and avastin enhances Treatment effect for the NSCLC patients with malignant pleural effusion. *Médecine*, (2016)95, p.1-8, DOI : 10.1097%2FMD.00000000000005392.

R

Ronchalde, D. Aspects cliniques et thérapeutiques des patients traités par radiothérapie à la polyclinique d'ilafy. *Médecine*. Antananarivo : Université d'Antananarivo, (2019), p.1-60.

S

Sakhri, S. chimiothérapie ne-adjuvante associée à l'acide zolédronique dans le cancer du sein localement avancée. *Science médicale (Oncologie)*. Tizi Ouzou : Université Mouloud Mammeri, (2015), p.1-255.

Salabert, L. Sionneau, B. Cochin, V. Ravaud, A et Gross-Goupil, M. Traitement focal et traitement systémique dans la prise en charge du cancer du rein métastatique : une question de complémentarité. *Bulletin du Cancer*, (2018)105, p.221-228, DOI : 10.1016/s0007-4551(18)30376-x.

Salah, R. Etude de la signification clinico-histopathologique de l'expression des protéines Cbl & EGFR dans le cancer gastrique. *Sciences Biologiques*. Sidi Bel Abbes : Université Djillali Liabes, (2016), p.1-72.

Samarcq, P. Effets indésirables des anticancéreux à l'officine. Pharmacie. Lille : Université de Lille (2020), p.1-88.

Sasahira, T et Kirita, T. Hallmarks of Cancer-Related Newly Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, (2018)19, p.1-21, DOI : 10.3390/ijms19082413.

Sasahira, T Kirita, T Kurihara, M Yamamoto, K Bhawal, U-K Bosserhoff, K et Kuniyasu, H. MIA-dependent angiogenesis and lymphangiogenesis are closely associated with progression, nodal metastasis and poor prognosis in tongue squamous cell carcinoma. *European journal of cancer*, (2010)46, p. 2285 –2294, DOI : 10.1016/j.ejca.2010.04.027.

Schmitt, A. Détermination des caractéristiques des patients impliquées dans les toxicités hématologiques consécutives à l'administration de médicaments anticancéreux : apport de la méthodologie de pharmacocinétique/pharmacodynamique de population. Pharmacie. Toulouse : Université Paul Sabatier Toulouse III, (2010), p.15-155.

Ségala, G. Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. Collège Français des Pathologistes, (2011), p.1-20.

Seigne, A-L. Etude des facteurs pronostiques de survie dans le carcinome hépatocellulaire traité par sorafénib : impact de la surface de graisse viscérale. Médecine. Nancy : Université de Lorraine, (2013), p.20-97.

Siegel, R-L Miller, K-D et Jemal, A. Cancer Statistics, 2020. *Cancer journal for Clinicians*, (2020), p.1-24, DOI : 10.3322/caac.21590.

Skowronek, J et Chiche, A. Brachytherapy in Breast cancer : an effective alternative. *Menopausal Review*, (2014), 18, p. 48-55, DOI : 10.5114/pm.2014.41090.

Stoti, N. Cancer de prostate et dépistage « Mise au point actuelle et revue de la littérature ». Médecine et Pharmacie. Marrakech : Université Cadi Ayyad, (2008), p.1-172.

T

Tamburini, P. Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anticancéreux. Chirurgie dentaire. Nancy : Université de Lorraine, (2015), p.1-197.

Tanaka, S. Évaluation fonctionnelle et structurale des HDL plasmatiques au cours des états inflammatoires. *Biologie Médicale Santé*. Saint-Denis : Université de la Réunion, (2019), p.20-184.

Thibault, B. Rôle des Hospicells dans la progression et la dissémination tumorale ovarienne : implication particulière des macrophages. *Cancérologie*. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, (2013), p.9-125.

Thirion, A. Prise en charge des effets indésirables chez les patients atteints de cancer et traités par radiothérapie. *Sciences pharmaceutiques*. Nancy : Université de Lorraine, (2017), p.1-104.

Tigrine, C. Effets anticancéreux et chimio protecteur de l'extrait polyphénolique, riche en flavonoïdes, des feuilles de *Cléome arabica*. *Biochimie*. Sétif : Université Ferhat Abbas Sétif 1, (2014), p.1-94.

Toyota, M Ahuja, N Ohe-Toyota, M Herman, J-G Baylin, S-B et Issa, J-P. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Médical Sciences*, (1999)96, p. 8681-8686, DOI : 10.1073/pnas.96.15.8681.

Traore, A. Etude épidémiologique, clinique et anatomopathologique des cancers de l'estomac au CHU du Point G. *Médecine et d'odontostomatologie*. Bamako : Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako, (2019), p.1-69.

Trudel, J-G. Qualité de vie et communication entre soignant et soignée auprès de femme atteinte de cancer du sein : approche longitudinale. *Promotion de la santé*. Montréal : Université de Montréal, (2010), p.3-303.

W

William, W-N Kies, M-S Fossella, F-V Liu, D-D Gladish, G Tse, W-H Jack Lee, J Hong, W-K Lippman, S-M Kim, E-K. Phase 2 Study of Carboplatin, Docetaxel, and Bevacizumab as Frontline Treatment for Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer. *Cancer*, (2010)15, p.2401- 2408, DOI : 10.1002%2Fcncr.24996.

Z

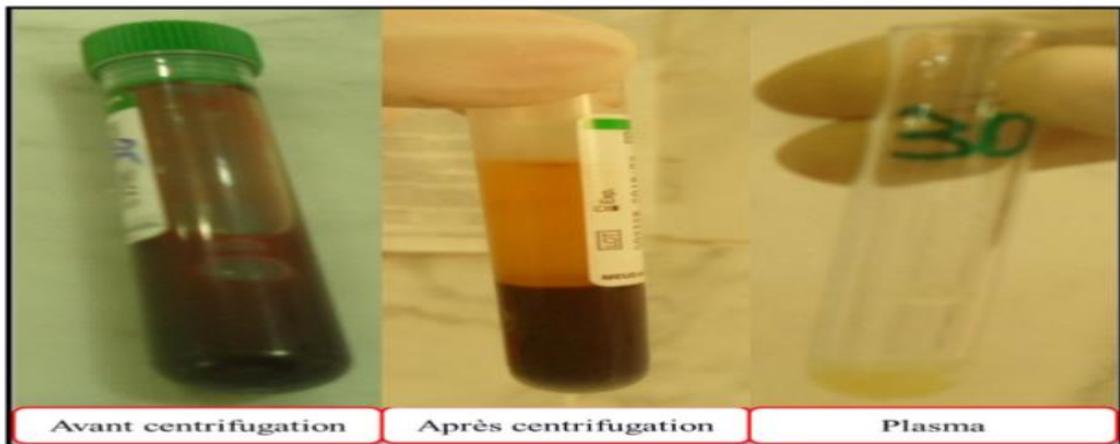
Zarza, V Courauda, S Bosc, C Toffart, A-C Moro-Sibilot, D Souquet, PJ. L'association paclitaxel-Bevacizumab est une alternative intéressante dans le traitement des cancers bronchopulmonaires non épidermoïdes avancés en troisième ligne et plus. *Des Maladies Respiratoires*, (2013), p.1-7, DOI : 10.1016/j.rmr.2013.05.011.

Zilfi, W. Les tumeurs ovariennes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Médecine. Marrakech : Université Cadi Ayed, (2012), p.1-74.

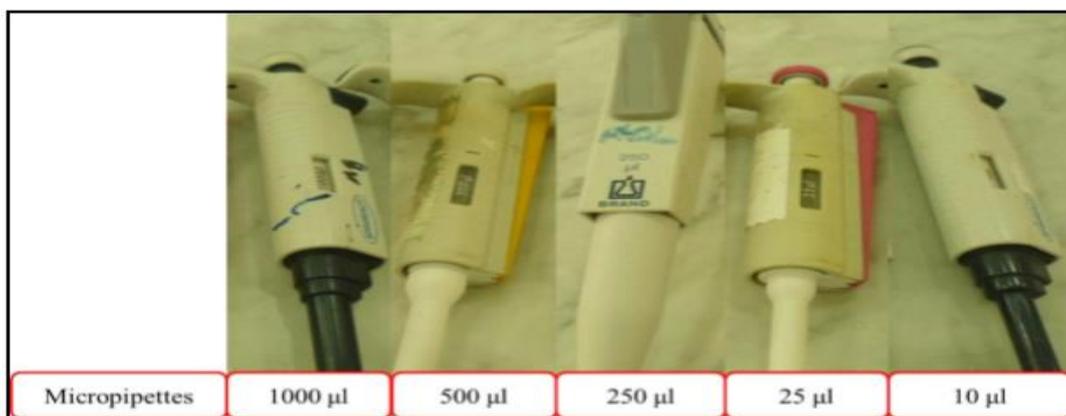
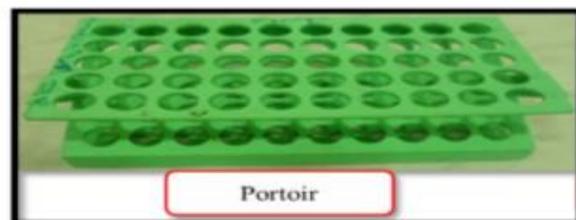
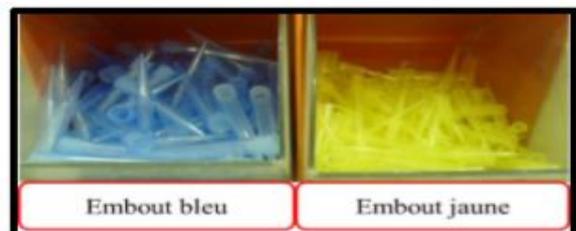
Annexe

Annexe

Annexe 1 :



Annexe 2 :



Annexe 3 :



Automate de type mindray BS-330



Centrifugeuse

Annexe 4 :



Réactif de dosage du Cholestérol total



Réactif de dosage du HDL-cholestérol



Annexe 5 :

Tableau 3 : Variations des taux du cholestérol chez les malades après traitement par les agents anticancéreux

Patient Traitement	Paclitaxel	Bevacizumab	Pac / Beva	Trastuzumab	Cyclo/doxo
1	4.44				
2	8.83				
3	3.45				
4	10.42				
5	3.41				
6		6.35			
7		3.55			
8		7.49			
9		4.38			
10			3.97		
11			4.83		
12			5.41		
13			4.19		
14				2.9	
15				3.64	
16				4.39	
17				4.67	
18				1.43	
19				3.27	
20				5.6	
21				3.72	
22				3.42	
23					7.1
24					4.53
25					4.67
26					4.68
27					9.9
28					3.92
29					3.12
30					3.08
31					3.16
32					1.51
Moyenne ± S.E.M	6.11 ± 1.468	5.44± 0.90	4.60± 0.32	3.67± 0.39	4.56± 0.75

Tableau 4 : Variations des taux du triglycéride chez les malades après traitement par les agents anticancéreux.

Patient Traitement	Paclitaxel	Bevacizumab	Pac/Beva	Trastuzumab	Cyclo/doxo
1	5.97				
2	2.63				
3	2.07				
4	2.85				
5	2.3				
6		3.83			
7		0.78			
8		3.81			
9		1.75			
10			2.07		
11			4		
12			1.74		
13			0.74		
14				0.64	
15				1.53	
16				0.68	
17				2.61	
18				0.82	
19				3.15	
20				2.78	
21				1.7	
22				0.92	
23					1.26
24					5.84
25					3.39
26					1.6
27					4.26
28					2.65
29					2.27
30					1.74
31					3.63
32					1.49
Moyenne ± S.E.M	3.16± 0.71	2.54± 0.76	2.13± 0.68	1.64± 0.32	2.81± 0.46

Tableau 5 : Variations des taux du cholestérol HDL chez les malades après traitement par les agents anticancéreux

Patient Traitement	Paclitaxel	Bevacizumab	Pac/Beva	Trastuzumab	Cyclo/doxo
1	0.5				
2	0.33				
3	0.39				
4	0.12				
5	0.46				
6		0.34			
7		0.49			
8		0.58			
9		0.67			
10			0.57		
11			0.7		
12			0.59		
13			0.78		
14				0.62	
15				0.43	
16				0.84	
17				0.42	
18				0.42	
19				0.42	
20				0.46	
21				0.54	
22				0.66	
23					0.18
24					0.5
25					1.37
26					0.96
27					1.25
28					0.45
29					0.5
30					0.56
31					0.55
32					0.26
Moyenne ± S.E.M	0.36± 0.06	0.52± 0.07	0.66± 0.04	0.53± 0.04	0.65± 0.12

Tableau 6 : Variations des taux du cholestérol LDL chez les malades après traitement par les agents anticancéreux

Patient Traitement	Paclitaxel	Bevacizumab	Pac/Beva	Trastuzumab	Cyclo/doxo
1	2.75				
2	7.97				
3	2.65				
4	9.73				
5	2.49				
6		5.24			
7		2.9			
8		6.15			
9		3.36			
10			2.99		
11			3.33		
12			4.47		
13			3.26		
14				2.15	
15				2.9	
16				3.41	
17				3.73	
18				0.85	
19				2.22	
20				4.58	
21				2.84	
22				2.58	
23					6.67
24					2.86
25					2.62
26					3.4
27					7.8
28					2.94
29					2.17
30					2.17
31					1.88
32					0.95
Moyenne ± S.E.M	5.11± 1.54	4.41± 0.76	3.51± 0.32	2.80± 0.35	3.34± 0.68