

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 صالح بوبنيدر قسنطينة 3  
Université Salah Boubnider Constantine 3

Faculté De Médecine  
Département De  
Pharmacie



كلية الطب  
قسم الصيدلة

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de  
Docteur en Pharmacie  
Thème

**Comparaison de la toxicité de la Capécitabine  
par rapport au 5-Fluorouracil dans  
le traitement du cancer du rectum**

**Présenté par :**

- Elkouti Amira
- Boukeloua Lamya
- Bouselidj Sameh
- Gueddoudj Merouan

**Encadré par :**

- Dr. S. Taleb

Année universitaire 2017/2018

# Table de matières

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Partie Théorique</b> .....	2
<b>I. Traitement du cancer du rectum</b> .....	3
<b>I.1. Généralités</b> .....	3
I.1.1. Rappel anatomique du rectum .....	3
I.1.2. Epidémiologie.....	4
I.1.3. Facteur de risque.....	4
I.1.4. Dépistage du CCR.....	5
I.1.5. Diagnostic.....	5
I.1.5.1. Circonstances de découverte.....	5
I.1.5.2. Signes fonctionnels .....	5
I.1.5.3. Signes cliniques .....	5
I.1.5.4. Bilan initial .....	5
I.1.5.5. Bilan d'extension .....	6
<b>II. Prise en charge thérapeutique</b> .....	6
<b>II.1. Moyens de traitement</b> .....	6
<b>II.1.1. Chimiothérapie</b> .....	6
II.1.1.1. Définition.....	6
II.1.1.2. Médicaments cytotoxiques .....	7
II.1.1.3. Les effets secondaires de la chimiothérapie .....	7
<b>II.1.2. Les Thérapies Ciblées</b> .....	8
<b>II.1.3. Radiothérapie (RT) et chimio-radiothérapie (RCT)</b> .....	8
II.1.3.1. Radiothérapie seule .....	8
II.1.3.2. Radio-chimiothérapie concomitante.....	9
<b>II.1.4. La chirurgie</b> .....	10
II.1.4.1. Techniques chirurgicales .....	10
<b>II.2. Indications thérapeutiques</b> .....	11
<b>II.2.1. Les cancers non métastatiques</b> .....	11
II.2.1.1. Traitement néo-adjuvant.....	11

II.2.1.2. Traitement adjuvant.....	11
II.2.1.3. Chirurgie.....	11
II.2.2. Les cancers métastatiques .....	12
II.2.2.1. Métastases hépatiques .....	12
II.2.2.2. Métastases pulmonaires.....	13
II.2.2.3. Autres .....	13
II.2.3. Forme particulière : carcinome localisé .....	13
II.3. Surveillance.....	13
II.3.1. Surveillance per-thérapeutique (toxicité aigüe) .....	13
II.3.1.1. Perte de poids .....	13
II.3.1.2. Les signes fonctionnels.....	14
II.3.1.3. Effets liés au traitement .....	14
II.3.2. Surveillance post-thérapeutique .....	14
II.3.2.1. Toxicité subaigüe et chronique.....	14
II.3.2.2. Réponse clinique .....	15
III. Molécules de la chimiothérapie.....	16
III.1. Le 5-fluorouracil.....	16
III.1.1. Mécanisme d'action.....	16
III.1.2. Administration et posologie.....	17
III.1.3. Indications thérapeutiques .....	17
III.1.4. Effets indésirables .....	17
III.1.5. Interactions médicamenteuse .....	18
III.2. La Capécitabine .....	18
III.2.1. Mécanisme d'action.....	18
III.2.2. Dosage et administration.....	19
III.2.2.1. Monothérapie .....	19
III.2.2.2. Association de traitement .....	19
III.2.2.3. Ajustements de la posologie pendant le traitement .....	19
III.2.2.4. Méthode d'administration .....	19
III.2.3. Indication .....	19
III.2.4. Effets indésirables.....	20

III.2.5. Interaction médicamenteuse.....	20
III.3.Capécitabine et 5-fluorouracil .....	21
III.3.1. La qualité de vie.....	21
III.3.2. Le coût .....	21
<b>PartiePratique.....</b>	<b>22</b>
I. Objectif de l'étude.....	23
II.Patients et méthodes .....	23
II.1.Critères d'inclusion .....	23
II.2.Critères d'exclusion .....	23
II.3. Collecte des données.....	23
II.4. Sources des données .....	25
II.5.Méthode thérapeutique : Radio-Chimiothérapie.....	25
II.6.Analyse statistique .....	29
III.Résultats .....	29
III.1.Profil épidémiologique des patients .....	29
III.1.1. Sexe .....	29
III.1.2.Age .....	30
III.1.3. Indice de masse corporelle .....	30
III.2.Caractéristiques de la maladie .....	31
III.2.1. Sièges de la tumeur .....	31
III.2.2.Type histologique.....	31
III.2.3.Staging pré-thérapeutique selon la classification TNM .....	32
III.3.Attitude thérapeutique .....	34
III.3.1.La chimio-radiothérapie concomitante.....	34
III.3.1.1.La chimiothérapie .....	34
III.3.1.2. La radiothérapie .....	35
III.4.Surveillance per thérapeutique .....	36
III.4.1.Toxicité hématologique .....	36
III.4.1.1.Anémie .....	36
III.4.1.2.Neutropénie .....	38

III.4.1.3. Thrombopénie .....	40
III.4.2. Toxicité digestive .....	42
III.4.2.1.Nausées .....	42
III.4.2.2.Vomissements .....	42
III.4.2.3.Diarrhée .....	43
III.4.3.Épithélite .....	45
III.4.4.Signes génito-urinaires .....	47
III.4.5. Autres.....	48
III.5. La survie.....	48
Discussion.....	49
Conclusion.....	53
Résumé	
Références	
Annexes	

## Résumé :

La chimio-radiothérapie concomitante est le traitement recommandé pour le cancer rectal avancé localement. Le 5-FU a été le médicament de chimiothérapie standard, mais des études récentes ont prouvé que la Capécitabine est aussi efficace que le 5-FU en termes de réponse locale, de récurrences lointaines et de survie globale à l'exception des toxicités. Nous avons mené cette étude pour évaluer les toxicités aiguës entre le 5-FU et la Capécitabine en tant que traitement néo-adjuvant combiné avec le rayonnement.

Tous les patients avec CR stade III (95,56%), stade II (4,44%) et dont le traitement curatif a été planifié avec la chimio-radiothérapie concomitante, ont été inclus dans l'étude. De Mai 2014 à Février 2018, un total de quarante-cinq patients ont été inclus dans cette étude, seize patients ont reçu 5-FU et vingt-neuf patients ont reçu la Capécitabine lors d'une chimio-radiothérapie concomitante. Tous les patients ont été évalués pour les toxicités aiguës pendant le traitement en utilisant des critères CTCAE version 4.0.

Les taux de toxicités hématologiques étaient plus faibles dans le groupe Capécitabine que dans le groupe 5-FU, il semble y avoir un taux plus élevé de vomissements et un taux plus faible de signes urinaires dans le bras 5-FU. Le syndrome main-pieds n'a pas été retrouvé dans les deux groupes ; les autres événements défavorables (neutropénie, thrombopénie, nausée, diarrhée, épithélite) n'étaient pas statistiquement différents entre ces deux régimes ; la mucite n'a été vue que dans un seul cas dans le groupe de 5-FU.

Notre analyse actuelle a montré qu'il n'y avait pas de grande différence dans la toxicité entre le 5-Fluorouracil et la Capécitabine; Ces résultats peuvent être confirmés par une autre étude beaucoup plus consistante.

Les mots clés :

Cancer du rectum, Chimio radiothérapie néo-adjuvante, 5-Fluorouracil, Capécitabine, Toxicité.

## **Abstract:**

Concomitant chemo-radiotherapy is the recommended treatment for locally advanced rectal cancer. 5-FU has been the standard chemotherapy drug, but recent studies have shown that capecitabine is as effective as 5-FU in terms of local response, distant recurrence and overall survival with the exception of toxicity. We conducted this study to evaluate acute toxicities between 5-FU and capecitabine as a néo-adjuvant treatment combined with radiation.

All patients with CR stage III (95.56%), stage II (4.44%) and whose curative treatment was planned with concomitant chemo-radiotherapy, and were included in the study.

From May 2014 to February 2018, a total of forty-five patients were included in this study, sixteen patients received 5-FU and twenty-nine patients received capecitabine during concomitant chemo-radiotherapy. All patients were evaluated for acute toxicities during treatment using CTCAE version 4.0 criteria.

Hematologic toxicities rates were significantly lower in the capecitabine group than in the 5-FU, there seems to be a higher rate of vomiting and a lower rate of urinary symptoms in the arm 5-FU. However, hand-foot syndrome (absence in both groups) and other adverse events (neutropenia, thrombocytopenia, nausea, diarrhea and épithelitis) were not statistically different between these two regimens. Regarding mucositis we have a case in 5-FU.

Our study showed that there was no significant difference in toxicity between 5-Fluorouracil and Capecitabine.

### **Keywords:**

5-Fluorouracil, Capecitabine, Néo-adjuvant, Chemotherapy Radiotherapy, Rectal Cancer, toxicity.

## ملخص:

العلاج الكيميائي المساعد هو العلاج الموصى به لسرطان المستقيم المتقدم محليا. كان 5-فلورويوراسيل الدواء الكيميائي القياسي، و لكن أظهرت الدراسات الحديثة أن كابسيتابين فعالة كما هو 5-فلورويوراسيل من حيث الاستجابة المحلية، تكرار بعيد، و البقاء على قيد الحياة إلا السميات. أجرينا هذه الدراسة لتقييم السمية الحادة بين 5-فلورويوراسيل و كابسيتابين كعلاج مساعد جديد جنبا إلى جنب مع الإشعاع.

جميع المرضى المصابين بالمرحلة الثالثة (95.56%)، المرحلة الثانية (4.44%) و الذين تم تخطيط علاجهم بالعلاج الإشعاعي الكيماوي المساعد، تم تضمينهم في الدراسة.

من مايو 2014 إلى فبراير 2018 ، تم تضمين ما مجموعه خمسة و أربعين مريضا في هذه الدراسة، تلقى ستة عشر مريضا 5-فلورويوراسيل و 29 مريضا تلقى كابسيتابين خلال العلاج الإشعاعي الكيماوي المساعد. تم تقييم جميع المرضى للسمية الحادة أثناء العلاج باستخدام معايير CTCAE الإصدار 4.0.

كانت معدلات السمية الدموية أقل بكثير في المجموعة كابسيتابين مما كانت عليه في مجموعة 5-فلورويوراسيل . من حيث الأحداث الضارة، يبدو أن هناك ارتفاع معدل القيء و معدل أقل من المسالك البولية 5-فلورويوراسيل. ومع ذلك، فإن متلازمة القدم اليدوي (غياب في كلا المجموعتين) و غيرها من الأحداث الضارة (قلة العدلات، نقص الصفائح، الغثيان، الإسهال، التهاب الظهارة) لم تكن مختلفة إحصائياً بين هذين النظامين. فيما يتعلق التهاب الغشاء المخاطي لدينا حالة في 5-فلورويوراسيل.

أظهرت دراستنا أنه لم يكن هناك اختلاف كبير في السمية بين 5-فلورويوراسيل و كابسيتابين.

الكلمات الرئيسية:

سرطان المستقيم، العلاج الكيماوي المساعد، 5-فلورويوراسيل، كابسيتابين، السمية.