

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université-Constantine 3 Salah Bounider

FACULTE DE MEDECINE

Département de pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie

THEME

EVALUATION DE LA TOXICITÉ DE LA CAPÉCITABINE DANS LES CANCERS COLORECTAUX

Soutenu le 17 juillet 2023

Réalisé et présenté par :

ABIDI Inés

BOURDJI Chérifa

BOULBINA Amina

Encadrée par :

Dr. TEHAMI Soumia

Maître assistante en TOXICOLOGIE

Membres de jury :

Pr. BELMAHI M.Habib

Dr. BOUDEMAGH Kenza

Année universitaire : 2022/2023

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	i
LISTE DES TABLEAUX	iv
LISTE DES ABREVIATIONS	vi
RESUME	ix
Introduction.....	1
Objectif de notre étude.....	1
CHAPITRE I CANCERS COLORECTAUX.....	3
I.1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....	3
I.1.1 Anatomie.....	3
I.1.2 Histologie	3
I.2 FACTEURS DE RISQUE.....	4
I.3 DÉPISTAGE ET PRÉVENTION	5
I.3.1 Les personnes à risque moyen (cas général).....	5
I.3.2 Les personnes à risque élevé	6
I.3.3 Les personnes à risque très élevé.....	6
I.4 DIAGNOSTIC ET CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE.....	7
I.4.1 Circonstances de découverte.....	7
I.4.2 Diagnostic.....	7
I.5 PROGRESSION TUMORALE DU CANCER COLORECTAL	10
I.6 TRAITEMENT	12
I.6.1 Chirurgie	13
I.6.2 Chimiothérapie.....	14
I.6.3 Radiothérapie.....	14
I.6.4 Nouvelles thérapies ciblées (AFLIBERCEPT ; REGORAFENIB).....	15
CHAPITRE II.....	18
PROFILE PHARMACOLOGIQUE ET TOXICOLOGIQUE DE LA CAPÉCITABINE	18
II.1 GÉNÉRALITÉS SUR LA CAPÉCITABINE.....	18
II.1.1 L'histoire du 5-fluorouracil	18
II.1.2 Présentation de la capécitabine	18
II.2 CINÉTIQUE.....	19
II.3 PHARMACODYNAMIE	21
II.4 INDICATIONS	22
II.5 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	23
II.6 CONTRE-INDICATIONS	23
II.7 Les interactions médicamenteuses de la capécitabine	23
II.8 TOXICITÉ.....	24
II.8.1 Mécanisme d'action toxique	24

II.8.2 Signes clinique de l'intoxication.....	25
II.8.4 Adaptation de la posologie selon les cas particuliers.....	31
II.8.5 Traitement de l'intoxication.....	32
II.8.6 Toxicologie analytique.....	33
CHAPITRE III.....	36
SUIVI DE L'EFFICACITÉ D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE À BASE DE CAPÉCITABINE.....	36
III.1 Suivi thérapeutique pharmacologique.....	36
III.2 Suivi biologique	37
. III.3 Suivi radiologique	38
III.4 Suivi clinique	39
CHAPITRE IV	42
MATERIELS ET METHODES.....	42
IV.1 Type d'étude	42
IV.2 Population d'étude	42
IV.3 Critères de sélection	42
IV.3.1 Critères d'inclusion :	42
IV.3.2 Critères de non inclusion :	42
IV.3.3 Critères d'exclusion :.....	42
IV.4 Recueil et analyse des données.....	43
IV.4.1 Fiche de renseignements.....	43
CHAPITRE V : RÉSULTATS.....	46
V. 1 Caractéristiques de la population étudiée.....	46
V.1.1 La répartition selon l'âge.....	46
V.1.2 La répartition selon le sexe	47
V.1.3 La répartition selon le lieu d'habitat.....	47
V.1.5 Localisation du cancer	48
V.1.6 Répartition selon le stade du cancer.....	49
V.1.7 Variation du performance statuts des malades	49
V.2 Moyens de diagnostic	50
V.2.1 Diagnostic clinique	50
V.2.2 Diagnostic radiologique	51
V.2.3 Diagnostic biologique.....	52
V.3 Protocole et posologie.....	53
V.3.1 Médicament prescrit	53
V.3.2 Posologie de la capécitabine	53
V.4 Les toxicités observées.....	54
V.4.1 Toxicité hématologique.....	54

V.4.2 Toxicité digestive	55
V.4.3 Toxicité cutanée	56
V.4.4 Toxicité cardiaque.....	57
V.4.5 Toxicité neurologique.....	58
V.4.6 Toxicité ostéomusculaire	59
V.5 Moment d'apparition des effets indésirables.....	60
V.6 Traitement symptomatique associé à la chimiothérapie	60
V.7 Réponse au traitement.....	61
V.8 Relation entre âge et toxicité	62
V.8.1 Âge et toxicité hématologique.....	62
V.8.2 Âge et toxicité cutanée	63
V.8.3 Âge et toxicité cardiaque.....	64
V.8.4 Âge et toxicité neurologique.....	65
V.8.5 Âge et toxicité ostéomusculaire	66
V.9 Relation entre sexe et localisation de la tumeur	67
V.10 Relation entre sexe et stade du cancer	68
V.11 Relation entre sexe et différents types de toxicité.....	69
V.11.1. Sexe et toxicité hématologique	69
V.11.2 Sexe et toxicité digestive	70
V.11.3 Sexe et toxicité cutanée.....	71
V.11.4 Sexe et toxicité cardiaque.....	72
V.11.5 Sexe et toxicité neurologique.....	73
V.11.6 Sexe et toxicité ostéo-musculaire	74
V.12 Relation entre localisation de la tumeur et type de toxicité	75
V.12.1 Localisation de la tumeur et toxicité hématologique	75
V.12.2 Localisation de la tumeur et toxicité digestive	76
V.12.3 Localisation de la tumeur et toxicité cutanée.....	77
V.12.4 Localisation de la tumeur et toxicité cardiaque.....	78
V.12.5 Localisation de la tumeur et toxicité neurologique.....	79
V.12.6 Localisation de la tumeur et toxicité ostéo-musculaire	80
V.13. Relation entre stade du cancer et toxicité.....	81
V.13.1 Stade et toxicité hématologique	81
V.13.2 Stade et toxicité digestive	82
V.13.3. Stade du cancer et toxicité cutanée	83
V.13.4. Stade du cancer et toxicité cardiaque	84
V.13.5. Stade du cancer et toxicité neurologique	85
V.13.6. Stade du cancer et toxicité ostéomusculaire	86

V.14. Relation entre performance statuts et toxicités	87
V.14.1. Performance statuts et toxicité hématologique.....	87
V.14.2 Performance statuts et toxicité digestive	88
V.14.3 Performance statuts et toxicité cutanée	89
V.14.4 Performance statuts et toxicité cardiaque	90
V.14.5 Performance statuts et toxicité neurologique	91
V.14.6 Performance statuts et toxicité ostéomusculaire	92
V.15 Relation entre protocole thérapeutique et toxicité.....	93
V.15.1 Protocole thérapeutique et toxicité hématologique.....	93
V.15.2 Protocole thérapeutique et toxicité digestive	94
V.15.3 Protocole thérapeutique et toxicité cutanée	95
V.15.4 Protocole thérapeutique et toxicité cardiaque	96
V.15.5 Protocole thérapeutique et toxicité neurologique	97
V.15.6 Protocole thérapeutique et toxicité ostéomusculaire	98
V.16 Relation entre posologie et toxicité.....	99
V.16.1 Posologie et toxicité hématologique.....	99
V.16.3 Posologie et toxicité cutanée	101
V.16.4 Posologie et toxicité cardiaque	102
V.16.5 Posologie et toxicité neurologique	103
V.16.6 Posologie et toxicité neurologique	104
V.17 Relation entre caractéristiques de la population étudiée et moment d'apparition des effets indésirables	105
V.17.1 Relation entre âge et moment d'apparition des.....	105
effets indésirables.....	105
V.17.3 Relation entre performance statuts et moment d'apparition des.....	107
effets indésirables	107
V.17.4 Relation entre stade du cancer et moment d'apparition des.....	108
effets indésirables	108
V.18 Relation entre le protocole thérapeutique et moment d'apparition des effets indésirables	109
V.19 Relation entre posologie de la capécitabine et moment d'apparition des effets indésirables	110
CHAPITRE VI	113
DISCUSSION	113
VI. 1 Les caractéristiques de l'échantillon étudié	113
VI.1.1 La répartition selon l'âge.....	113
VI.1.2 La répartition selon le sexe	113
VI.1.3 Les antécédents	113
VI.1.4 Topographie de la tumeur.....	113

VI.1.5 La répartition selon le stade du cancer	114
VI.1.6 Le statut de performance	114
VI.2 Moyen de diagnostic	114
VI.2.1 Les caractéristiques cliniques	114
VI.2.2 Diagnostic radiologique	114
VI.2.3 Diagnostic biologique.....	115
VI.3 Protocole utilisé.....	115
VI.4 Toxicité	115
VI.5 Moment d'apparition des effets indésirables.....	116
VI.6 Répartition de l'âge selon la toxicité	116
VI.7 Relation entre le sexe et la localisation	116
VI.8 Répartition des stades selon le sexe	116
VI.9 Relation entre le sexe et la toxicité	117
VI.10 Répartition des stades selon les toxicités	117
VI.11 Relation entre le protocole et la toxicité	118
VI.12 Relation entre la posologie et la toxicité	118
VI.13 Relation entre le protocole et le moment d'apparition des effets indésirables	118
VI.14 Relation entre la posologie et le moment d'apparition des effets indésirables	118
CONCLUSION.....	119
ANNEXES.....	113
Annexe A : Fiche de Renseignements.....	114
Annexe B : Définition des variables	116
Stade 1 : La tumeur a envahi la couche de tissu conjonctif qui entoure la muqueuse, soit la sous-muqueuse, ou la couche musculaire externe épaisse du côlon ou du rectum appelé musculéuse.	116
Stade 3 : On observe des cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques situés près du côlon ou du rectum.	116
Stade 4 : Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases à distance), comme au foie ou aux poumons (cancer colorectal métastatique).	116
Annexe C : Différentes spécialités disponibles sur le marché (DCI : Capécitabine)	118
Annexe D : Test de dépistage de cancer colorectal.....	120
Annexe E : Guide de présentation d'une thèse à l'UC3.	121

RESUME

Le cancer colorectal est un enjeu de santé publique important en Algérie, par son incidence qui est en constante croissance.

La chimiothérapie par voie orale en oncologie est en plein essor avec plusieurs molécules disponibles sur le marché, dont la capécitabine. Notre étude a porté sur l'évaluation de la toxicité de la capécitabine dans les cancers colorectaux. C'est une étude descriptive, transversale et multicentrique, elle a été réalisée au niveau de CAC de CHUc et de CLCC de BATNA sur un groupe de 40 patients, dans une période de 3 mois ; pour cela on a élaboré une fiche de renseignements qui comporte des questions portant sur l'âge, le sexe, les ATCD, les moyens de diagnostic et le protocole utilisé dans la prise en charge du cancer colorectal. L'analyse a été réalisée à l'aide de logiciels SPSS (version d'essai) et l'Excel. Nos résultats ont montré une prédominance masculine (70%) avec un moyen d'âge de 65.5 ans chez eux un antécédent de maladie cardiovasculaire était le plus signalé (43%). La localisation rectale de la tumeur est plus fréquente chez nos malades (53%), avec une prédominance des stades avancés (stades 3 et 4) dans 52.5% des cas. Chez la totalité de la population d'étude le diagnostic clinique a été posé devant des symptômes incluant des troubles digestifs, des rectorragies ...etc. Le protocole thérapeutique le plus prescrit est constitué par l'association de la capécitabine avec l'oxaliplatine (XELOX) ou la capécitabine était utilisée en raison de 3000 à 3500 mg par jour. C'est ainsi qu'avec ce protocole et cette posologie de capécitabine, que les toxicités hématologiques, digestives et cutanées ont été les plus fréquemment signalées. Ces effets indésirables sont apparus dans la majeure partie, un mois après le début du traitement chez les malades des deux sexes.

Il est donc essentiel d'évaluer les différentes toxicités chimio-induites pour améliorer leur prise en charge ainsi qu'adapter la posologie selon la tolérance et l'état général du patient.

Mots clés : cancer colorectal, capécitabine, protocole, posologie, toxicité.