### RépubliqueAlgérienneDémocratiqueetPopulaire

**MinistèredeL’enseignementSupérieuretdeLaRechercheScientifique**

**UniversitéConstantine3SalahBoubnider Faculté de Médecine Belkacem Bensmail Département de Pharmacie**

N°d’ordre:..........

MÉMOIREDEFIND’ÉTUDES

Envuedel’obtentionduDiplômed’EtatdeDocteurenPharmacie

L’intitulédu thème

**EFFETS SECONDAIRES DE LA CAPECITABINE EN CONCOMITANTAVECLARADIOTHERAPIEDANSLE TRAITEMENT DU CANCER DU RECTUM**

### Réalisépar: Encadrant:

* BOUKETTAAbdelfattah Dr.TALEBSeloua
* BOUKROUHAbderraouf
* BOUMEZBEURAchrafAnis
* MAKHLOUFYoucef

### Membresdujury:

Président dejury: Pr FERDINadia

Examinateur:DrSAHLI Meriem

**AnnéeUniversitaire:2022-2023**

**SOMMAIRE**

**Liste des figures ………………………………………………………………. Liste des tableaux …………………………………………………………….. La liste des abréviations…………………………………………………….. Introduction…** **1**

## Étudebibliographique

**ChapitreI:CancerduRectum……………………………..………………... 2**

* 1. Définition……………………………………………………………………………... 2
  2. Anatomiedurectum 2
     1. Localisation 2
     2. Structure 3
     3. Vascularisationetinnervation 3
     4. Fonction 4
  3. Anatomiepathologiedecancerdu rectum 5
     1. L’aspectmacroscopique 5
     2. Histoirenaturellehistologique………………………………………… 5
     3. L’aspectmicroscopique 5
     4. Classificationanatomo-pathologie…………………………………….. 6
  4. Epidémiologie………………………………………………………………………….

6

* + 1. Incidence 6
    2. Facteurderisque 8
    3. Laprévention 9
  1. Diagnostic… 10
     1. Signescliniques………………………………………………………. 10
     2. Letoucherrectal………………………………………………………

12

* + 1. Recto-sigmoidoscopie ……………………………………...………... 12
    2. L’imagerie…………………………………………………………….

12

* 1. PriseenchargeThérapeutique………………………………………………………... 12
     1. Chirurgie 13
        1. Définition… 13
        2. Indicationdela chirurgie 13
     2. Radiothérapie 14
        1. Définition 14
        2. IndicationdelaRadiothérapie……………………………….. 14
     3. Chimiothérapie……………………………………………………….. 15
        1. Définition 15
        2. Indicationsdelachimiothérapie 16
        3. Lesmoléculesdechimiothérapielesplusfréquemment utilisées… 16
     4. Lesmédicamentsdethérapieciblée………………………………….. 17
     5. La radio-chimiothérapie……………………………………………… 17
        1. Définition… 17
        2. Typederadio-chimiothérapie… 17
        3. EffetssecondairesdelaRCT………………………………… 17
        4. AvantagesdelaRCT… 18

**Chapitre II : Capecitabine……………………………………………….. 18**

* 1. Introduction… 18
  2. Formes pharmaceutique…………………………………………………………. 19
  3. Structure chimique………………………………………………………………. 19
  4. Indicationthérapeutique…………………………………………………………. 20
  5. Pharmacocinétique………………………………………………………………. 20
  6. Mécanisme d’action……………………………………………………………... 21
  7. Posologieetmode d’administration… 21
     1. Moded’administration… 21
     2. Monothérapie 21
     3. Associationde traitement… 21
     4. Ajustementdela posologiependant letraitement… 22
  8. LaCapecitabineetl’enzymeDPD… 22
     1. Définition……………………………………………………………. 22
     2. LestypesdesdéficitsdeDPD… 22
        1. DéficitcompletenDPD……………………………………... 22
        2. DéficitpartielenDPD……………………………………….. 22
  9. Précautiond’emploioumiseengarde………………………………………….... 23
  10. Contre-indicationthérapeutique………………………………………………... 24
  11. Surdosage………………………………………………………………………. 24
  12. Interactionsmédicamenteuses… 24
  13. Effetsindésirables……………………………………………………………… 25

**ChapitreIII:Toxicitéthérapeutique…………….………………………… 25**

* 1. Marge thérapeutique…………………………………………………………….

25

* 1. Symptômesetsignescliniques………………………………………………….

25

* 1. Typedetoxicité…………………………………………………………………

25

* + 1. Toxicitésaiguës…………………………………………………………..

26

* + 1. Toxicités tardives………………………………………………………...

26

* 1. Priseencharge…………………………………………………………………..

27

## ÉtudePratique

1. Objectifdel’étude……………………………………………………………….. 29
2. Patientsetméthodes……………………………………………………………... 29
   1. Modalitédel’étude …………………………….………………………………...

29

* 1. Critèresd’inclusion………………………………………………………………

30

* 1. Critèresdenon inclusion 30
  2. Source des données

………………………………………………………………30

* 1. Collectedesdonnées……………………………………………………………..

31

* 1. Considérations éthiques………………………………………………………….

31

* 1. Analyse statistique……………………………………………………………….

31

1. Résultats…………………………………………………………………………. 32
   1. Profilépidémiologiquedespatients……………………………………………..

32

* 1. Caractéristiquesdelamaladie…………………………………………………..

33

* 1. Lesdonnéesbiologiques………………………………………………………...

36

* 1. Toxicités… 37
     1. Symptômesdetoxicité………………………………………………………...

37

* + - 1. Anémie…………………………………………………………………...

37

* + - 1. Neutropénie………………………………………………………………

39

* + - 1. Thrombopénie……………………………………………………………

40

* + - 1. Epithélite………………………………………………………………....

42

* + - 1. Troubles urinaires… 43
      2. Troubles digestives… 45
      3. Pertedepoids……………………………………………………………. 48
      4. Douleurs………………………………………………………………….

49

* + 1. L’effetdeladosedelaRTsurlatoxicitéRCC……………………………….

50

1. Discussion……………………………………………………………………………. 51

**Conclusiongénérale 57**

**Références Résumé Abstract ملخص**

# Résumé

Lecancerdurectumestlecancercolorectal(CRC)leplusfréquent,sapriseenchargeest pluridisciplinaire, la radio-chimiothérapie concomitante (RCT) néoadjuvante est depuis longtemps le traitement standards des stades localement avancés. La Capecitabine, un anti métabolite utilisée comme radio sensibilisant avec la radiothérapie conformationelle, a montré son efficace thérapeutique, cependant elle n’est pas dénuée d’effets secondaires.

L’objectifdenotreétudeestd’évaluerlatoxicitéaigüedelaCapecitabineentantque traitement néo-adjuvant combiné avec des rayonnements de haute énergie.

Il s’agit d’une étude rétrospective sur dossiers des malades traités au niveau du CHU de Constantine,servicederadiothérapie,durantlapériodeallantdejanvier2018à juin2022,

Letotaldecinquante-deuxpatientsontétéinclusdanscetteétudeettousontétéévaluéspour la toxicité aigüe au cours du traitement.

LamajoritédescasétaientdestadeIII(86,53%)etstadeIV(13,46%);latranched'âgela plus touchée entre 60 et 70 ans, et letype histologique le plus fréquent était l’adénocarcinome bien différencié

Les effets secondaires les plus enregistrés dans notre étude sont les troubles hématologiques représentées parl’Anémie à 83%,et la neutropénie à 48%, les troubles digestifsavecprédominancedesdiarrhéesà69%,etdesnauséesà48%,onanotéaussides épithélites, 63% , des cystites et quelques cas de perte de poids,

La Capecitabine semble être bien tolérée,ses effets secondaires aigus sont de faibles grades a modérés (G1et G2), ils sont réversibles, et peuvent être corrigés par des traitements symptomatiques, la toxicité sévère de grade 3 à 4, heureusement exceptionnelle, doit être évitée par le dosage de l’uracilémie,qui nous permet de détecter au préalable les malades en déficit de l’enzyme DPD ;ce qui permettra de minimiser les toxicités et d'améliorer la prise en charge des patients.

### Lesmots clés:

Cancerdurectum,Chimioradiothérapieconcomitante,Capecitabine,Toxicité, Uracilémie.

# Abstract:

Canceroftherectumisthemostcommoncolorectalcancer(CRC),itsmanagementis multidisciplinary, concomitant radio-chemotherapy(RCT) neoadjuvant has long been the standard treatment of locally advanced stages. Capecitabine, an anti-metabolite used as a radiosensitizerwithconformationalradiotherapy,hasshownitstherapeuticeffectiveness, however it is not without side effects.

TheobjectiveofourstudyistoevaluatetheacutetoxicityofCapecitabineasaneo-adjuvant treatment combined with high-energy radiation.

This is a retrospective study of patients treated at the Constantine CHU, radiotherapy department,duringtheperiodfromJanuary2018 toJune2022,thetotaloffifty-two patients were included in this study and all were evaluated for acute toxicity during treatment.

ThemajorityofcaseswerestageIII(86.53%)andstage IV(13.46%);theagegroupmost affected between 60 and 70 years, and the most common histological type was

well-differentiatedadenocarcinoma.

The most common side effects recorded in our study are hematological disorders represented by anemia at 83%,and neutropenia at 48%, digestive disorders with predominanceofdiarrheaat69%,andnauseaat48%,epithelitieswerealsonoted,63%, cystitis and some cases of weight loss,

Capecitabine seems to be well tolerated, its acute side effects are low grades a moderate (G1and G2), they are reversible, and can be corrected by symptomatic treatments, severe toxicityfrom grade3to 4,fortunatelyexceptional,shouldbeavoidedbyuracilemiaassay, which allows us to detect patients with DPD deficiency beforehand; this will minimize toxicities and improve patient management.

### Keywords:

Rectalcancer,Concomitantradiationchemotherapy,Capecitabine,Toxicity, Uracilemia.

# ملخص:

باألشعة

وتتكفلبهعدةتخصصات،وكانالعالج

ًعا

شيو

الجهازالهضمي

سرطانالمستقيمهوأكثرسرطانات

والعالجالكيميائيالمصاحبلههوالعالجاالمتبعللمراحلالمتقدمةمحليًامنذفترةطويلة.أظهرالكابيسيتابين،وهو

مضادلأليضيستخدمكمحسسالسلكيللعالجاإلشعاعيالمطابق،فعاليتهالعالجية،لكنهاليخلومناآلثارالجانبية.

الهدفمندراستناهوتقييمالسميةالحادةللكابيسيتابينكعالجمساعدجديدجنبًاإلىجنبمعإشعاعاتعاليةالطاقة.

وهذهدراسةتناولتالمرضىالذينعولجوافيالمستشفىالجامعيعبدالحميدبنباديسبقسنطينة،قسمالعالج

ًضافي

اإلشعاعي،خاللالفترةالممتدةمنجانفي8102إلىجوان8188،حيثضمتالعينةاثنينوخمسينمري

هذهالدراسةوتمتقييمالسميةالحادةعندهمجميعاأثناءالعالج.

الفئةالعمريةاألكثر

المرحلةالثالثة)%25,58(والمرحلةالرابعة)%08,35(؛أما

وكانتغالبيةالحاالتفي

تضرًرافتراوحتبين51و01عاًما،وكاننوعالنسيجالسرطانياألكثرشيوًعاهوالسرطانالغدديالمتمايزجيًدا.

أماعناآلثارالجانبيةاألكثرشيوًعاالمسجلةفيدراستناهياالضطراباتالدمويةالتييمثلهافقرالدم بنسبة 28٪،

وقلةكرياتالدمالبيضاءبنسبة32٪،واضطراباتالجهازالهضميمعهيمنةاإلسهالبنسبة56٪،والغثيانبنسبة

32٪،كمالوحظتالتهاباتجلديةبنسبة58٪،والتهابالمثانةوبعضحاالتفقدانالوزن.

يبدوأن جسمالمرضىيتحمل الكابيسيتابينجيدا،وآثارهالجانبية الحادةهيدرجاتمنخفضةمعتدلةG1(و)G2، ويمكن عكسها، وكذلك تصحيحهامنخاللعالجاألعراض.أماالسمية الشديدةمنالدرجة8 إلى 3،فهي لحسن الحظاستثنائية،ويمكنتجنبهاعنطريقفحصاليوراسيليميا،الذييسمحلناباكتشافالمرضىالذينيعانونمن

بالمرضىبطريقةناجعة.

مسبقًا؛وهذاسيقللمنالسمومويساعدعلىالتكفل

إنزيمDPD

نقص

### الكلماتالرئيسية:

سرطانالمستقيم،العالجالكيميائيباإلشعاعالمصاحب،الكابيسيتابين،السمية،يلوراسيليميا.