



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique
Université Constantine 3 Salah Bounider
Faculté de Médecine Belkacem Bensmail
Département de Pharmacie



N° d'ordre:

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

L'intitulé du thème

EFFETS SECONDAIRES DE LA CAPECITABINE EN CONCOMITANT AVEC LA RADIOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU RECTUM

Réalisé par :

- BOUKETTA Abdelfattah
- BOUKROUH Abderraouf
- BOUMEZBEUR Achraf Anis
- MAKHLOUF Youcef

Encadrant :

Dr. TALEB Seloua

Membres du jury :

Président de jury : Pr FERDI Nadia

Examineur : Dr SAHLI Meriem

Année Universitaire : 2022- 2023

SOMMAIRE

Liste des figures	
Liste des tableaux	
La liste des abréviations	
Introduction.....	1
Étude bibliographique	
Chapitre I : Cancer du Rectum.....	2
I.1. Définition.....	2
I.2. Anatomie du rectum.....	2
I.2.1. Localisation.....	2
I.2.2. Structure.....	3
I.2.3. Vascularisation et innervation.....	3
I.2.4. Fonction.....	4
I.3. Anatomie pathologie de cancer du rectum.....	5
I.3.1. L'aspect macroscopique.....	5
I.3.2. Histoire naturelle histologique.....	5
I.3.3. L'aspect microscopique.....	5
I.3.4. Classification anatomo-pathologie.....	6
I.4. Epidémiologie.....	6
I.4.1. Incidence.....	6
I.4.2. Facteur de risque.....	8
I.4.3. La prévention.....	9
I.5. Diagnostic.....	10

	I.5.1. Signes cliniques.....	10
12	I.5.2. Le toucher rectal.....	
	I.5.3. Recto-sigmoidoscopie	12
12	I.5.4. L'imagerie.....	
	I.6. Prise en charge Thérapeutique.....	
	12	
	I.6.1. Chirurgie.....	13
	I.6.1.1. Définition.....	13
	I.6.1.2. Indication de la chirurgie.....	13
	I.6.2. Radiothérapie.....	14
	I.6.2.1. Définition.....	14
	I.6.2.2. Indication de la Radiothérapie.....	14
	I.6.3. Chimiothérapie.....	15
	I.6.3.1. Définition.....	15
	I.6.3.2. Indications de la chimiothérapie.....	16
	I.6.3.3. Les molécules de chimiothérapie les plus fréquemment utilisées.....	16
	I.6.4. Les médicaments de thérapie ciblée.....	17
	I.6.5. La radio-chimiothérapie.....	17
	I.6.5.1. Définition.....	17
	I.6.5.2. Type de radio-chimiothérapie.....	17
	I.6.5.3. Effets secondaires de la RCT.....	17
	I.6.5.4. Avantages de la RCT.....	18

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

II.1. Introduction.....	18
II.2. Formes pharmaceutique.....	19
II.3. Structure chimique.....	19
II.4. Indication thérapeutique.....	20
II.5. Pharmacocinétique.....	20
II.6. Mécanisme d'action.....	21
II.7. Posologie et mode d'administration.....	21
II.7.1. Mode d'administration.....	21
II.7.2. Monothérapie.....	21
II.7.3. Association de traitement.....	21
II.7.4. Ajustement de la posologie pendant le traitement.....	22
II.8. La Capecitabine et l'enzyme DPD.....	22
II.8.1. Définition.....	22
II.8.2. Les types des déficits de DPD.....	22
II.8.2.1. Déficit complet en DPD.....	22
II.8.2.2. Déficit partiel en DPD.....	22

II.9. Précaution d'emploi ou mise en garde.....	
23	
II.10. Contre-indication thérapeutique.....	
24	
II.11. Surdosage.....	
24	
II.12. Interactions médicamenteuses.....	24
II.13. Effets indésirables.....	
25	

Chapitre III : Toxicité thérapeutique.....
25

III.1. Marge thérapeutique.....	
25	
III.2. Symptômes et signes cliniques.....	
25	
III.3. Type de toxicité.....	
25	
III.3.1. Toxicités aiguës.....	
26	
III.3.2. Toxicités tardives.....	
26	
III.4. Prise en charge.....	
27	

Étude Pratique

I. Objectif de l'étude.....	
29	
II. Patients et méthodes.....	
29	
II.1 Modalité de l'étude	

II.2. Critères d'inclusion.....	30
II.3. Critères de non inclusion.....	30
II.4. Source des données.....	30
II.5. Collecte des données.....	31
II.6. Considérations éthiques.....	31
II.7. Analyse statistique.....	31
III. Résultats.....	32
III.1. Profil épidémiologique des patients.....	32
III.2. Caractéristiques de la maladie.....	33
III.3. Les données biologiques.....	36
III.4. Toxicités.....	37
III.4.1. Symptômes de toxicité.....	37
III.4.1.1. Anémie.....	37
III.4.1.2. Neutropénie.....	39
III.4.1.3. Thrombopénie.....	40
III.4.1.4. Epithélite.....	42
III.4.1.5. Troubles urinaires.....	43
III.4.1.6. Troubles digestives.....	45

III.4.1.7. Perte de poids.....	48
III.4.1.8. Douleurs.....	49
III.4.2. L'effet de la dose de la RT sur la toxicité RCC.....	50
IV. Discussion.....	51
Conclusion générale.....	57
Références	
Résumé	
Abstract	
ملخص	

Liste des figures

Figure I.1 : Anatomie du gros intestin.....	2
Figure I.2 : Structure interne du rectum et ses rapports anatomiques.....	3
Figure I.3 : Schéma illustrant la vascularisation du rectum.....	4
Figure I.4 : Nombre de nouveaux cas de cancer en Algérie 2020.....	7
Figure I.5 : Pourcentage des cas des cancers en Algérie 2020.....	7
Figure I.6 : Prévention du cancer colorectal.....	10
Figure I.7 : Signes d'alarme de cancer colorectal	11
Figure I.8 : La Capecitabine dans la pharmacie centrale du CHU Ben Badis Constantine.....	18
Figure I.9 : Forme pharmaceutique du Xeloda.....	19
Figure I.10 : Structure chimique de la Capécitabine.....	19

Début du traitement :								
Chimiothérapie :			CAPEOX			FOLFOX		
			CT1		CT2		CT1	CT2
Radiothérapie :		50.4 Gy		Chimiothérapie :		Capecitabine		
		54.0 Gy				5-FU		
Toxicité thérapeutique :								
Semaine	Date	Nbre de séance	HB	GB	Nbre de selles	Nausées/vomissement	épithelite	Signe urinaires
S01								
S02								
S03								
S04								
S05								
S06								

Fin traitement orientation

Résumé

Le cancer du rectum est le cancer colorectal (CRC) le plus fréquent, sa prise en charge est 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 conformationnelle, a montré son efficace thérapeutique, cependant elle n'est pas dénuée d'effets secondaires. L'objectif de notre étude est d'évaluer la toxicité aigüe de la Capecitabine en tant que 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, service de radiothérapie, durant la période allant de janvier 2018 à juin 2022, Le total de cinquante-deux patients ont été inclus dans cette étude et tous ont été évalués pour la toxicité aigüe au cours du traitement.

La majorité des cas étaient de stade III (86,53%) et stade IV (13,46%) ; la tranche d'âge la plus touchée entre 60 et 70 ans, et le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome bien différencié

Les effets secondaires les plus enregistrés dans notre étude sont les troubles hématologiques représentés par l'Anémie à 83%, et la neutropénie à 48%, les troubles digestifs avec prédominance des diarrhées à 69%, et des nausées à 48%, on a noté aussi des 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.

Les mots clés :

Cancer du rectum, Chimio radiothérapie concomitante, Capecitabine, Toxicité, Uracilémie.

Abstract:

Cancer of the rectum is the most common colorectal cancer (CRC), its management is multidisciplinary, concomitant radio-chemotherapy (RCT) neoadjuvant has long been the standard treatment of locally advanced stages. Capecitabine, an anti-metabolite used as a radio sensitizer with conformational radiotherapy, has shown its therapeutic effectiveness, however it is not without side effects.

The objective of our study is to evaluate the acute toxicity of Capecitabine as a neo-adjuvant treatment combined with high-energy radiation.

This is a retrospective study of patients treated at the Constantine CHU, radiotherapy department, during the period from January 2018 to June 2022, the total of fifty-two patients were included in this study and all were evaluated for acute toxicity during treatment.

The majority of cases were stage III (86.53%) and stage IV (13.46%); the age group most affected between 60 and 70 years, and the most common histological type was well-differentiated adenocarcinoma.

The most common side effects recorded in our study are hematological disorders represented by anemia at 83%, and neutropenia at 48%, digestive disorders with predominance of diarrhea at 69%, and nausea at 48%, epithelities were also noted, 63%, cystitis and some cases of weight loss, Capecitabine seems to be well tolerated, its acute side effects are low grades a moderate (G1 and G2), they are reversible, and can be corrected by symptomatic treatments, severe toxicity from grade 3 to 4, fortunately exceptional, should be avoided by uracilemia assay, which allows us to detect patients with DPD deficiency beforehand; this will minimize toxicities and improve patient management.

Keywords :

Rectal cancer, Concomitant radiation chemotherapy, Capecitabine, Toxicity, Uracilemia.

ملخص:

سرطان المستقيم هو أكثر سرطانات الجهاز الهضمي شيوعاً وتتكفل به عدة تخصصات، وكان العلاج بالأشعة والعلاج الكيميائي المصاحب له هو العلاج المتبع للمراحل المتقدمة محلياً منذ فترة طويلة. أظهر الكابيسيتابين، وهو مضاد للأبيض يستخدم كمحسس لاسلكي للعلاج الإشعاعي المطابق، فعاليته العلاجية، لكنه لا يخلو من الآثار الجانبية. الهدف من دراستنا هو تقييم السمية الحادة للكابيسيتابين كعلاج مساعد جديد جنباً إلى جنب مع إشعاعات عالية الطاقة. وهذه دراسة تناولت المرضى الذين عولجوا في المستشفى الجامعي عبد الحميد بن باديس بقسنطينة ، قسم العلاج الإشعاعي، خلال الفترة الممتدة من جانفي 2018 إلى جوان 2022، حيث ضمت العينة اثنين وخمسين مريضاً في هذه الدراسة وتم تقييم السمية الحادة عندهم جميعاً أثناء العلاج. وكانت غالبية الحالات في المرحلة الثالثة (86,53%) والمرحلة الرابعة (13,46%) ؛ أما الفئة العمرية الأكثر تضرراً فتراوحت بين 60 و 70 عاماً، وكان نوع النسيج السرطاني الأكثر شيوعاً هو السرطان الغدي المتميز جيداً.

أما عن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً المسجلة في دراستنا هي الاضطرابات الدموية التي يمثلها فقر الدم بنسبة 83٪، وقلة كريات الدم البيضاء بنسبة 48٪، واضطرابات الجهاز الهضمي مع هيمنة الإسهال بنسبة 69٪، والغثيان بنسبة 48٪، كما لوحظت التهابات جلدية بنسبة 63٪، و التهاب المثانة وبعض حالات فقدان الوزن. يبدو أن جسم المرضى يتحمل الكايبسيتابين جيداً، وآثاره الجانبية الحادة هي درجات منخفضة معتدلة (G1 و G2)، ويمكن عكسها، وكذلك تصحيحها من خلال علاج الأعراض . أما السمية الشديدة من الدرجة 3 إلى 4، فهي لحسن الحظ استثنائية، ويمكن تجنبها عن طريق فحص اليوراسيليميا، الذي يسمح لنا باكتشاف المرضى الذين يعانون من نقص إنزيم DPD مسبقاً ؛ وهذا سيقفل من السموم ويساعد على التكفل بالمرضى بطريقة ناجحة.

الكلمات الرئيسية:

سرطان المستقيم، العلاج الكيميائي بالإشعاع المصاحب، الكايبسيتابين، السمية، يلوراسيليميا.