



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية الجزائرية

Ministère de l'enseignement supérieur et de
la recherche scientifique



Université de Salah Boubnider Constantine 3

Faculté de médecine

Département de pharmacie

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie

Intitulé

*Nimotuzumab en association à la radiothérapie dans le traitement
des carcinomes de la tête et du cou.*

Réalisé par : Encadré par :

BOUDJEDIDA Ikram Pr. FERDI

BOUKLAB Lynda Co-encadrant :

DJERRI Meroua Dr. MEZIANE

Membres de jury

Président de jury : Dr talebsaloua

Examineur : Dr laaritilhem

Année universitaire : 2023/2024

Table des matières

Liste des figures	I
Liste des tableaux	II
Liste des abréviations	III
Introduction.....	1
Étude bibliographique	
Chapitre 1 : Cancer de la sphère ORL	
I. Définition.....	5
II. Epidémiologie.....	5
II.1. Incidence.....	5
II.2. Facteurs de risques	6
II.2.1. Le tabagisme et la consommation d'alcool	6
II.2.2. Les virus	7
II.3. Dépistage et prévention	8
II.3.1. Dépistage	8
II.3.2. Prévention.....	8
III. Anatomie de la sphère ORL	9
III.1. Le nez et les fosses nasales	10
III.2. La bouche	10
III.3. Le pharynx.....	12
III.3.1. Le nasopharynx.....	12
III.3.2. L'oropharynx.....	12
III.3.3. L'hypopharynx	12
III.4. Le larynx	13
III.5. Les ganglions cervicaux	13
IV. Anatomopathologie	14

V. Clinique	15
V.1.Types de cancer de la sphère ORL	15
V.1.1. Tumeur des lèvres, cavité buccale, Pharynx	15
V.1.2. Tumeur de larynx.....	16
V.1.3. Tumeur du cavum	17
V.1.4. Tumeur des cancers des fosses nasales et sinus de la face.....	17
V.1.5. Tumeur de la thyroïde	18
VI. Diagnostic	18
VI.1. Interrogatoire	18
VI.2. Examen clinique	18
VI.3. Examens paracliniques	19
VI.3.1. Bilan d’extension.....	19
VII. Classification TNM.....	24
VIII. Évolution	24
VIII.1. Larynx	24
VIII.2. Nasopharynx	24
VIII.3. Cavité buccale.....	24
VIII.4. Oropharynx.....	25
VIII.5. Sinus paranasal	25
VIII.6. Hypopharynx	25
VIII.7. Thyroïde	25
VIII.8. Glande salivaire	26

Chapitre 2 : Nimotuzumab

I. Introduction.....	28
I.1. EGFR dans la tumorigènes	28
I.2.Nimotuzumab.....	28
II. Indication.....	29

III. Pharmacodynamique.....	29
IV. Pharmacocinétique	30
V. Mécanisme d'action.....	31
VI. Posologie et mode d'administration.....	31
VI.1. Posologie.....	31
VI.2 : Mode d'administration.....	32
VII. Effets indésirables	32
VIII. Contre-Indications	33
IX. Interactions Médicamenteuses	34
X. précautions d'emploi	34

Chapitre 3 : Association nimotuzumab-radiothérapie

La RADIOTHERAPIE

I. Introduction.....	36
I.1.Définition.....	36
I.2.Objectifs.....	36
II. Principe.....	37
II.1. Mécanisme d'action	37
II.2. Mode de fractionnement.....	38
III. Types de radiothérapie.....	39
IV. Toxicité	40
IV.1. Pendant la radiothérapie.....	40
IV.2. Après la radiothérapie.....	42

ASSOCIATION NIMOTUZUMAB – RADIOTHERAPIE

I. Les anti-EGFR	44
I.1.Cétuximab.....	44
I.2. Nimotuzumab.....	44
I.3.Principe d'action des thérapies anti-EGFR.....	44

II. Effet de nimotuzumab associé à la radiothérapie	45
---	----

Etude pratique

I. Objectif de l'étude	47
II. Patients et méthodes	47
II.1. Protocole thérapeutique.....	47
II.2. Critères d'inclusion	47
II.3. Critères d'exclusion	47
II.4. Source des données	47
II.5. Collecte des données	48
II.6. Considérations éthiques.....	48
II.7. Analyse statistique	49
III. Résultats.....	49
III.1. Caractéristiques des patients	49
III.1.1. Répartition des malades selon le sexe.....	49
III.1.2. Répartition des malades selon l'âge.....	49
III.1.3. Répartition des malades selon la région	50
III.1.4. Répartition des malades selon situation familial	50
III.1.5. Répartition des malades selon la fonction	51
III.1.6. Répartition des malades selon les antécédents Médicaux /chirurgicaux	52
III.1.6.1. Personnels.....	52
III.1.6.2. Familiaux.....	53
III.2. Caractéristiques de la maladie	53
III.2.1. Bilan d'extension radiologique.....	53
III.2.1.1.TDM.....	53
III.2.1.2.IRM.....	54
III.2.2. Classification TNM.....	54
III.2.2.1.T : Tumeur.....	54

III.2.2.2.N : Ganglions.....	55
III.2.2.3.M : Métastase(Avant chimiothérapie néo-adjuvante).....	55
III.2.2.4.TNM.....	56
III.2.3. Répartition des malades selon le stade de cancer	56
III.3. Signes cliniques	57
III.3.1. Signes otologiques	57
III.3.2. Signes rhinologiques.....	58
III.3.3. Signes neurologiques	59
III.3.4. Adénopathies	60
III.3.5. Evolution	60
III.4. Données biologiques.....	61
III.4.1. Ionogramme.....	61
III.4.1.1. Hypomagnésémie.....	61
III.4.1.2. Hypokaliémie.....	62
III.4.1.3. Hyponatrémie	63
III.5. Traitement	64
III.6. Réponse à la chimiothérapie.....	64
III.7. Toxicité	64
III.7.1. Mucite	64
III.7.1.1. Mucite de patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante.....	64
III.7.1.2.Mucite des patients traités avec RCT concomitante associés au Nimotuzumab.....	65
III.7.2. Epithélite.....	66
III.7.2.1.Epithélite de patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante.....	66
III.7.2.2.Epithélite des patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante associés au Nimotuzumab.....	67
III.7.3. Nausée et vomissement	68

III.7.3.1.Nausée et vomissement des patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante.....	68
III.7.3.2.Nausée et vomissement de patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante associés au Nimotuzumab.....	69
III.7.4. Fièvre	70
III.7.4.1.Patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante.....	70
III.7.4.2.Patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante associés au nimotuzumab....	70
III.7.5. Neutropénie	71
III.7.5.1.Neutropénie des patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante.....	71
III.7.5.2. Neutropénie des patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante.....	71
III.7.6. Anémie	72
III.7.6.1.Anémie des patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante.....	72
III.7.6.2.Anémies des patients traités avec radio-chimiothérapie concomitante associés au nimotuzumab.....	73
III.7.7. Thrombopénie.....	73
III.7.7.1.Thrombopénie des patients traités par RCT concomitante.....	73
III.7.7.2.Thrombopénie de patients traités par radio-chimiothérapie concomitante associés au nimotuzumab.....	74
III.7.8. Perte de poids.....	74
III.7.8.1. Perte de poids des patients traités par radio-chimiothérapie concomitante.....	74
III.7.8.2.Perte de poids des patients traités par radio-chimiothérapie concomitante associés au nimotuzumab.....	75
III.8. Evaluation des patients à la fin du traitement	76
III.8.1. Patients traités par radio-chimiothérapie concomitante.....	76
III.8.2.Patients traités par radio-chimiothérapie concomitante associé au nimotuzumab	77
IV. Discussion	77
Conclusion	85
Références.....	86
Annexe.....	94

Résumé.....	104
Abstract	105
ملخص	106

Résumé

Les cancers de la tête et du cou est un groupe de cancers dérivés de différentes localisations dans les voies respiratoires supérieures, c'est l'un des types les plus courants, représente environ 6 % des tumeurs solides. La radio-chimiothérapie concomitante est depuis longtemps le traitement standard. Le nimotuzumab est un MAb humanisé anti-EGFR, il possède des propriétés fonctionnelles uniques contrairement aux autres anticorps anti-EGFR.

Le profil de tolérance, efficacité et faisabilité de l'association du nimotuzumab à la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante chez les patients atteints du cancer de la sphère ORL.

Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique menée sur les dossiers médicaux de 28 patients traités pour cancer du cavum, entre mai 2015 et décembre 2018 dans le service d'oncologie du CHU Ben Badis de Constantine.

La majorité des patients présentant le stade III (57%) et le stade IV (43%) ; La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 51 et 62 ans, le type histologique était des carcinomes épidermoïdes indifférencié.

Les signes de toxicité les plus enregistrés dans notre étude sont les troubles hématologiques représentées par l'Anémie à 5%, et la thrombopénie 5%, les troubles digestifs : des nausées/vomissements à 14%, on a noté aussi des épithélites, 33%, des mucites a 62% et perte de poids chez la totalité des cas.

Le nimotuzumab peut être associé en toute sécurité à une radio-chimiothérapie pour le carcinome épidermoïde de la tête et du cou afin d'obtenir une réponse thérapeutique supérieure et de meilleurs résultats de survie sans toxicité accrue, il a également augmenté les taux de réponse lorsqu'il est associé au RCC.Ses effets secondaires aigus sont de faibles grades a modérés (G1et G2), la toxicité sévère de grade 3, heureusement exceptionnelle.

Les mots clés :Cancer tête et cou, nimotuzumab, chimio-radiothérapie concomitante, toxicité, tolérance, efficacité, faisabilité, cavum.

Abstract

Head and neck cancer encompasses a group of cancers arising from various locations in the upper respiratory tract, representing one of the most common types, accounting for approximately 6% of solid tumors. Concurrent radiochemotherapy (CRT) has long been the standard treatment. Nimotuzumab is a humanized anti-EGFR monoclonal antibody (MAb) with unique functional properties compared to other anti-EGFR antibodies.

The objective of our study is to evaluate the tolerance profile, efficacy, and feasibility of combining Nimotuzumab with radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in patients with head and neck cancer.

This was a retrospective and analytical study conducted on the medical records of 28 patients treated for nasopharyngeal cancer between May 2015 and December 2023 at the Oncology Department of CHU Ben Badis in Constantine.

The majority of patients were at stage III (57%) and stage IV (43%); the most affected age group was between 51 and 62 years, with histological type being undifferentiated squamous cell carcinomas.

The most recorded toxicity signs in our study included hematological disorders such as anemia (5%) and thrombocytopenia (5%), as well as digestive disorders: nausea/vomiting (14%). Additionally, epithelitis was noted in 33% of cases, mucositis in 62%, and weight loss in all cases.

Nimotuzumab can be safely associated with radiochemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck to achieve superior therapeutic response and better survival outcomes without increased toxicity. It also increased response rates when combined with CRT. Its acute side effects range from mild to moderate (G1 and G2), with severe toxicity of grade 3 being exceptionally rare.

Keywords:

Head and neck cancer, nimotuzumab, concurrent chemoradiotherapy, toxicity, tolerance, efficacy, feasibility, nasopharynx.

ملخص

سرطان الرأس والرقبة هو مجموعة من الأورام المستمدة من مواقع مختلفة في المسالك التنفسية العليا، وهو أحد أنواع السرطان الأكثر شيوعاً، حيث يمثل حوالي 6% من الأورام الصلبة وقد كانت العلاجات المعتمدة منذ فترة طويلة هي العلاج الإشعاعي والكيميائي المتزامن النيموتوزوماب هو مضاد لمستقبل الاستروجين الفرعي المضاد للجسم البشري ويمتلك خصائص وظيفية فريدة بالمقارنة مع مضادات الأجسام المضادة لمستقبلات الاستروجين الأخرى

هدف دراستنا هو تقييم ملف التحمل والفعالية وإمكانية دمج النيموتوزوماب مع العلاج الإشعاعي مع أو بدون العلاج الكيميائي المتزامن لدى المرضى المصابين بسرطان الرأس والعنق

إنها دراسة استيعابية وتحليلية أجريت على ملفات طبية لـ 28 مريضاً تم علاجهم لسرطان الحلق بين مايو 2015 وديسمبر 2023. في قسم الأورام بمستشفى بن باديس في قسنطينة

معظم المرضى كانوا في المرحلة الثالثة (57%) والمرحلة الرابعة (43%)؛ وكانت الفئة العمرية الأكثر تضرراً بين 51 و62 عاماً، وكان النوع النسيجي للأورام هو السرطانات النسيجية الجلدية غير المتميزة

أكثر علامات السمية المسجلة في دراستنا هي الاضطرابات الهيماتولوجية، مثل فقر الدم بنسبة 5% وانخفاض عدد الصفائح الدموية بنسبة 5%. وكانت الاضطرابات الهضمية، مثل الغثيان/القيء، موجودة في 14% من المرضى. لاحظنا أيضاً وجود تقرحات بنسبة 33% والتهابات بنسبة 62% وفقدان وزن في جميع الحالات

يمكن أن يكون النيموتوزوماب مرتبطاً بأمان بالإشعاع الكيميائي لسرطان الحلق والحجرة من أجل الحصول على استجابة علاجية أفضل ونتائج بقاء أفضل دون زيادة في السمية. كما زاد النيموتوزوماب معدلات الاستجابة عندما تم تقديمه الدرجة الخفيفة إلى المعتدلة (درجة أولى وثانية) مع العلاج الإشعاعي والكيميائي المتزامن كانت آثاره الجانبية من

والسمية الشديدة كانت من الدرجة الثالثة نادرة وبشكل محدود

الكلمات الرئيسية

سرطان الرأس والرقبة، نيमوتوزوماب، العلاج الكيميائي-الإشعاعي المتزامن، السمية، التحمل، الفعالية، القابلية للتنفيذ، الحلق