

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Faculté des Sciences De La Nature Et De La Vie

Département de Biologie Moléculaire Et Cellulaire

MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE

MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie **Filière :** Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire et Génétique

Présenté par :

MESSAI Hadil Rayen

Intitulée

Impact de l'âge et des comorbidités sur le schéma de chimiothérapie dans le cancer du sein :étude respective et implications pharmacocinétiques

Devant le Jury composé de :

Soutenue le : Juin 2025

Nom et Prénom

Dr. BERTELLA Anis	MCA.Univ. Abbes Laghrou Khenchela	Président
Dr. YAHIA Massinissa	MCA.Univ. Abbes Laghrou Khenchela	Examineur
Dr. BADIS Zakaria	MAA. Univ. Abbes Laghrou Khenchela	Encadran
Dr. HALIMI Imane	MRB. Centre de Recherche en Sciences Pharmaceutique	Co-encadran
Dr. FELLAH Hadjer	Univ. Abbes Laghrou Khenchela	invitée d'honneur

Année Universitaire :2024 2025

Remerciements

Je rends grâce à Allah qui m'a permis d'acquérir des connaissances scientifiques et qui m'a soutenu dans l'accomplissement de ce travail. Sans sa miséricorde, ce travail n'aurait pas vu le jour

*À l'issue de ce modeste travail, je tiens à adresser ma sincère reconnaissance à mon encadrant **Dr. BADIS Zakaria** et à ma Co-encadrante **Dr. HALIMI Imane** pour m'avoir suggéré ce thème de recherche et pour avoir dirigé mes travaux avec soin et bienveillance.*

Je les remercie sincèrement pour leur disponibilité, leurs encouragements constants, leur patience, ainsi que pour la qualité de leur accompagnement scientifique. Leur suivi attentif, toujours empreint de soutien et de conseils avisés, a grandement contribué à l'aboutissement de ce travail.

J'adresse mes plus vifs remerciements aux membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'évaluer ce travail.

*Je souhaite exprimer ma gratitude au **Dr. Bertella Anis** pour avoir accepté de présider cette soutenance et pour l'importance qu'il a accordée à ce mémoire.*

*Je tiens également à exprimer ma gratitude envers **Dr. YAHIA Massinissa** pour sa disponibilité et pour l'honneur qu'il nous a accordé en acceptant d'examiner ce travail.*

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à l'ensemble du personnel du Département des sciences biologiques, et tout particulièrement à mes professeurs et enseignants qui ont contribué à ma formation universitaire. Par la richesse de leurs enseignements et leur engagement, ils ont su éveiller en moi un véritable intérêt pour la spécialité de la génétique.

Mes remerciements les plus sincères vont également à mes parents ainsi qu'à toute ma famille, pour leur soutien constant, leur patience et leur confiance indéfectible. Ce travail est le fruit de leur présence bienveillante et de leur encouragement de chaque instant.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches, amis, collègues, ainsi qu'à toute la promotion de génétique, qui m'ont toujours soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Merci ...

Dédicace

Celui qui a dit " je suis à elle ", l'a obtenue.

Le voyage n'était pas court et il ne devrait pas l'être, le rêve n'était pas proche et le chemin n'était Pas pavé de facilités. Mais je l'ai fait et je l'ai obtenu.

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers.

A ma très chère mère en signe d'amour **Naziha**, de reconnaissance et de gratitude pour tous les Soutiens et les sacrifices dont elle a fait preuve à mon égard.

A mon très cher père **Hasan**, qui est toujours disponible pour nous, et prêt à nous aider,
je lui Confirme mon attachement et mon profond respect.

A mes très chers sœurs **Manel, Roufaida, Sadjia, Mounira**, la source de ma motivation qui n'a jamais cessé de m'orienter et de pousser vers le bout de chemin de la réussite.

A mon cher frère Adel, que dieu te garde un côté constant pour moi.

A toute ma grande famille oncle, tante, cousines, et cousins, mes grands-parents.

A tous mes amis qui m'ont épaulée tout au long de mon cursus

MESSAI HADIL RAYEN

Remerciement

Dédicace

Liste de Matières

Liste de Abréviatif

Liste des tableaux

Liste des Figures

Introduction Général

Chapitre 01 : Les voies de biotransformation des médicaments

I. Les voies de biotransformation des médicaments.....	3
I.1. Définition du métabolisme des médicaments.....	3
I.2. Voies d'administration des médicaments.....	3
I.3. Lieu de la biotransformation.....	4
I.3.1. Au niveau tissulaire.....	4
I.3.2. Au niveau cellulaire.....	4
I.3.2.1. Réticulum endoplasmique.....	4
I.3.2.2. Cytosol.....	4
I.4. Pharmacocinétique.....	4
I.4.1. Absorption.....	5
I.4.2. Distribution.....	5
I.4.3. Métabolisme.....	6
A. Réaction de phase I.....	7
B. Réaction de phase II.....	8
I.4.4. Excrétion.....	9
II. Les enzymes de biotransformation.....	10
II.1. Cytochrome P450.....	10
II.1.1. CYP2D6.....	10
A. Déterminisme génétique du CYP2D6.....	10
B. Polymorphisme du CYP2D6.....	10
II.1.2. CYP2C9.....	11

A. Déterminisme génétique duCYP2C9.....	11
B. Polymorphisme du CYP2C9.....	11.
II.1.3. CYP2C19.....	12
A. Déterminisme génétique duCYP2C19.....	12
B. Le polymorphisme CYP2C19.....	12
II.2. Réactions de fonctionnalisation et cytochromes P450.....	12
II.3-Glutathion S-transférase.....	13
II.3.1. Définition de l'enzyme GST (Glutathion S-transférase).....	13
II.3.1.1. GSTM1.....	13
A. Déterminisme génétique GSTM1.....	13
B. Polymorphisme GSTM1.....	13
II.3.1.2. GSTT1	13
A. Déterminisme génétique GSTT1.....	13
B. Polymorphisme GSTT1.....	14
II.4.N-Acétyltransférases (NAT).....	14
II. 4.1. Définition de N-Acétyltransférases (NAT).....	14
II.4.1.1. NAT1 et NAT2.....	14
A. Déterminisme génétique NAT1 ET NAT2.....	14
B. Polymorphisme NAT1 et NAT2.....	15
III. Conséquences des mutations génétiques sur le métabolisme des médica-ments.....	15
III.1. Métaboliseurs Ultrarapides (MU).....	15
III.2. Métaboliseurs intermédiaires (MI) et Métaboliseurs lents (ML).....	15
III.3. Métaboliseurs extensifs ou Métaboliseurs Normaux (MN).....	15
IV. Facteurs susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments.....	16
IV.1. L'induction enzymatique.....	16
IV.2. L'inhibition enzymatique.....	16
IV. Les variations génétiques du métabolisme.....	17
IV.1. L'âge.....	17

CHAPITRE 02 : Cancer du sein

I. Cancer du sein.....	19
I.1. Définition.....	19
I.2. La génétique de cancer de sein.....	19
I.3. Les facteurs de risque.....	20
I.4. La classification.....	21
I.4.1. TNM du cancer du sein.....	21
I.4.2. Histologique.....	21
I.4.3. La classification moléculaire du cancer du sein.....	22
I.5. Traitements.....	22
I.5.1 Traitements localisés.....	22
I.5.1.1. Chirurgie.....	22
I.5.1.2. Radiothérapie.....	22
I.5.2. Traitements systémiques.....	23
I.5.2.1. La chimiothérapie.....	23
I.5.2.2/Hormonothérapie.....	23
II. Impact du polymorphisme dans la variabilité de la réponse aux traitements.....	25
II.1. Polymorphisme de CYP2D6 et réponse au Tamoxifène.....	25
II.2. Conséquences de la variabilité de réponse en oncologie.....	26

Chapitre 03 : Matériel et Méthode

I. Matériel et Méthode.....	28
I.1. Population étudiée.....	28
I.2. Critères d'Inclusion et d'Exclusion de l'Étude.....	28
A. Critères d'Inclusion.....	28
B. Critères d'Exclusion.....	28
I.3. Protocole thérapeutique.....	29
I.4. Analyse statistique.....	30
II. Résultats.....	31
II.1. Répartition du nombre moyen de séances selon l'âge.....	31
II.2. Effet des antécédents médicaux sur le nombre moyen de séances.....	32

II.3. Analyse de la Distribution des Patientes Selon les Antécédents Familiaux et Implications Pharmacocinétique.....	33.
III. Discussion.....	34
III.1. Graphique 1.....	34
A. Influence de l'âge sur le protocole thérapeutique.....	34
B. Lien avec la pharmacocinétique liée à l'âge.....	34
C. Implications cliniques.....	35
III.2. Graphique 2.....	35
A. Impact des antécédents médicaux sur la prise en charge thérapeutique.....	35
B. Lien avec la pharmacocinétique.....	36
III.3. Graphique 3.....	36
A. Importance des antécédents familiaux.....	36
B. Implications pharmacocinétiques.....	37
C. Relation avec le nombre de séances.....	37
IV. Conclusion.....	37
Conclusion Général	38
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Références bibliographiques	

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CYP	Cytochromes P450
CYP (1,2,3,4)	Familles 1, 2, 3 et 4 des Cytochromes P450
CYP (1A,2B,2C,2D)	Sous-familles des Cytochromes P450
CYP(1A2,2C9,2D6,2C19,3A4) (isoformes)	Enzymes spécifiques des Cytochromes P450
MU	Métabolisme Ultrarapides
MI	Métabolisme Intermédiaires
ML	Métabolisme Lents
UGT	L'uridine-diphosphate glucuronosyltransférase
UGT (1A,2A,3A,8A,2B)	Sous-familles d'UDP-Glucuronosyltransférases
UGT (1,2)	Familles 1 et 2 d'UDP-Glucuronosyltransférases
NAT	N-acétyltransférase
GST	Glutathionne S-transférase
NAT2	N-acétyltransférase 2
ABCB1	ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1
RCR	Réaction en Chaîne par Polymérase
TME	Tamoxifène
TNM	Tumeur Ganglion Métastases
TP53	Tumor Protein p53

CHEK2	Checkpoint kinase 2
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
IPP	Inhibition de la pompe protons
GSH	Glutathione
GSTM1	Glutathione S-Transferase Mu 1
GSTT1	Glutathione S-Transferase Theta 1
HTA	Hypertension Artérielle

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principales réactions de Biotransformation.

Tableau 2 : Justification scientifique des critères d'inclusion et d'exclusion

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différentes voies d'administration des médicaments

Figure 2 : schéma général du devenir du médicament dans l'organisme

Figure 3 : Biotransformation

Figure 4 : cytochromes P450

Figure 5 : Représentation schématique du métabolisme des médicaments

Figure 6 : Conséquences de la variabilité Génétique

Figure 7 : Anatomie de sein

Figure 8 : Localisation des gènes BRCA1 et BRCA2 sur les chromosomes

Figure 9 : Métabolisme du Tamoxifène

Figure 10 : Origines de la Variabilité dans la Réponse aux Médicaments

Figure 11 : Répartition du nombre moyen de séances par tranche d'âge

Figure 12 : Effet des antécédents médicaux sur le nombre moyen de séances

Figure 13 : Analyse de la Distribution des Patientes Selon les Antécédents Familiaux et Implications Pharmacocinétiques

Introduction

Introduction

Introduction

Le cancer du sein représente aujourd'hui l'un des principaux enjeux de santé publique à l'échelle mondiale. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2023), il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme, avec une incidence croissante, notamment dans les pays en développement. Cette pathologie, hétérogène sur le plan biologique et clinique, mobilise une stratégie thérapeutique multidisciplinaire combinant chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie et chimiothérapie, en fonction du stade évolutif et des caractéristiques moléculaires de la tumeur.

La chimiothérapie et l'hormonothérapie restent un pilier fondamental du traitement adjuvant du cancer du sein, particulièrement dans les formes agressives ou à haut risque de rechute. La chimiothérapie repose généralement sur des associations de médicaments cytotoxiques, tels que les anthracyclines, les taxanes et les agents alkylants comme le cyclophosphamide. Ces molécules, bien que puissantes, sont associées à une toxicité non négligeable et à une grande variabilité interindividuelle en termes d'efficacité et de tolérance (Minotti et al., 2004 ; Rowinsky & Donehower, 1995). Cette variabilité peut compromettre la continuité du traitement, voire nécessiter une réduction des doses ou une interruption précoce des cycles, ce qui peut altérer l'efficacité globale de la prise en charge (Kale et al., 2019).

Plusieurs facteurs peuvent influencer cette variabilité thérapeutique. Parmi les plus déterminants figurent les caractéristiques individuelles des patientes, telles que l'âge, la présence de comorbidités (comme l'hypertension artérielle ou le diabète), les antécédents familiaux de cancer, mais aussi la fonction hépatique et rénale, essentielles au métabolisme et à l'élimination des agents chimiothérapeutiques. Avec l'avancée en âge, des modifications physiologiques majeures interviennent : réduction du débit hépatique, diminution de la masse maigre, altération des fonctions d'élimination rénale, autant de facteurs qui peuvent perturber la pharmacocinétique des médicaments (Turnheim, 2003). De même, certaines pathologies chroniques peuvent affecter le métabolisme des médicaments via une régulation altérée des enzymes du cytochrome P450 (Gavrilova et al., 2017), augmentant ainsi le risque d'accumulation toxique.

À cela s'ajoute une autre dimension importante : la charge génétique. Les antécédents familiaux de cancer, notamment du sein, peuvent refléter une susceptibilité héréditaire associée à des mutations de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN ou le métabolisme des

Introduction

médicaments, comme BRCA1, BRCA2, ou certaines isoformes du CYP450. Ces particularités peuvent moduler la réponse thérapeutique, influençant à la fois la tolérance au traitement et la stratégie clinique adoptée (Sladek, 2003).

Dans ce contexte, la standardisation des protocoles de chimiothérapie et d'hormonothérapie pose une limite évidente : elle ne prend pas toujours en compte la complexité de chaque profil patient. Une approche plus individualisée, fondée sur l'évaluation des caractéristiques cliniques, biologiques et pharmacogénétiques, s'impose aujourd'hui comme un enjeu majeur en oncologie. Pour les praticiens, il devient crucial de disposer de données permettant d'anticiper les difficultés de traitement chez certaines patientes, notamment les plus âgées ou présentant des antécédents médicaux significatifs.

Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact des facteurs individuels — notamment l'âge, la présence de comorbidités et les antécédents familiaux de cancer — sur le schéma thérapeutique des patientes atteintes de cancer du sein, à travers l'analyse du nombre de séances de chimiothérapie réalisées. L'étude vise également à discuter ces observations à la lumière des connaissances actuelles sur la pharmacocinétique des agents anticancéreux afin de contribuer à une meilleure personnalisation des traitements.

Ce mémoire est structuré en trois chapitres, organisés de manière logique pour guider le lecteur depuis le contexte général jusqu'à l'interprétation des résultats obtenus.

- **Le premier chapitre** est consacré à une **revue de la littérature** sur les **voies de biotransformation des médicaments**.
- **Le deuxième chapitre** expose **l'impact du polymorphisme dans la variabilité de la réponse aux traitements**.
- **Le troisième chapitre** présente les **résultats de l'étude**, sous forme de tableaux, graphiques et analyses comparatives. L'accent est mis sur l'impact des variables telles que l'âge, les antécédents médicaux et familiaux sur le nombre de séances de chimiothérapie administrées.

Partie
Bibliographique :
Les voies de
biotransformation
des médicaments

I. Les voies de biotransformation des médicaments

I.1. Définition du métabolisme des médicaments

Le métabolisme des médicaments représente un pilier fondamental de la pharmacologie, exerçant une influence considérable sur l'ensemble du parcours thérapeutique d'une substance médicamenteuse au sein de l'organisme. Ce processus complexe, orchestré par une multitude d'enzymes principalement localisées dans le foie mais également présentes dans d'autres tissus tels que l'intestin, les reins et les poumons englobe une série de transformations biochimiques visant à modifier la structure chimique du médicament. **(Relling, 2001)**

I.2. Voies d'administration des médicaments

Plusieurs voies d'administration sont possibles (figure 1) :

- Par voie générale ou systémique :
 - Intra-veineuse et intra-artérielle.
 - Sous-cutanée et intra-musculaire.
 - Nasale, sub-linguale, orale (ou *per os*), rectale.
- Par voie locale :
 - Inhalée, oculaire et intra-oculaire, cutanée ou transdermique.
 - Intra-articulaire et intra-thécale.

Le choix de la voie d'administration dépend de l'objectif thérapeutique (rapidité d'effet, limitation des effets systémiques), des possibilités d'administration chez le malade, des propriétés physico-chimiques et de la taille des molécules (résistance à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives, facilité à passer les barrières capillaires ou digestives ...) et des processus d'élimination de ces médicaments (biotransformation intestinale hépatique). **(Pharmacocinétique, 2024)**

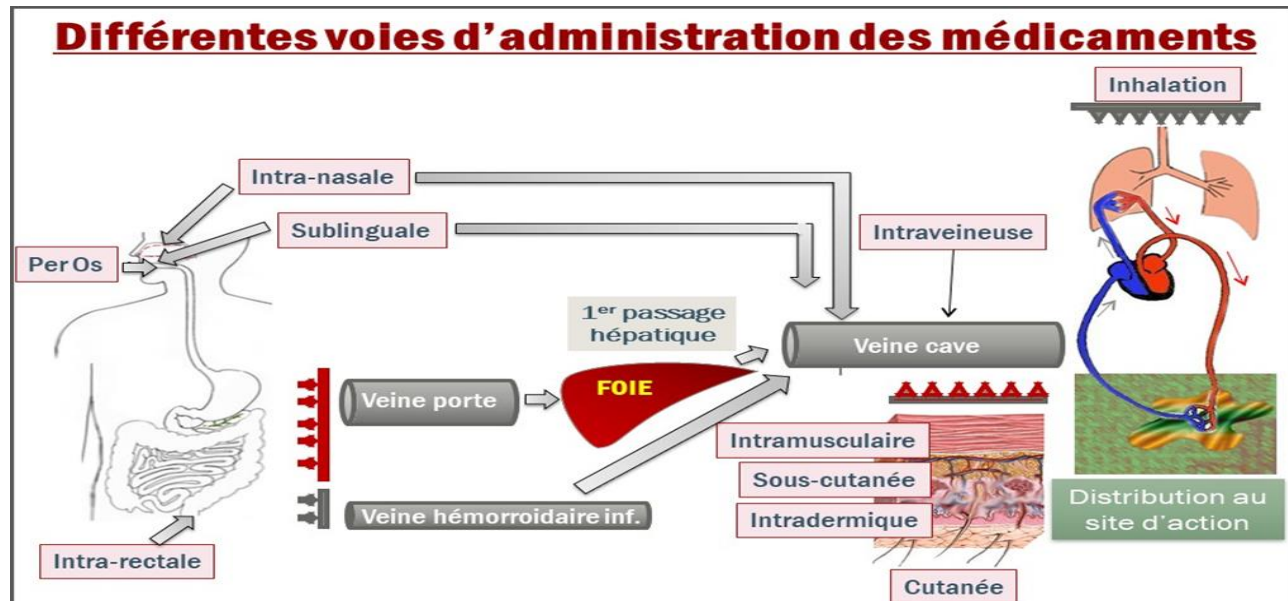


Figure 1 : Différentes voies d'administration des médicaments

I. 3. Lieu de la biotransformation:

I.3.1. Au niveau tissulaire

De nombreux tissus peuvent réaliser la biotransformation: foie; peau, poumon, reins, Intine... le site principal de métabolisme est le foie, parce que le flux sanguin est très important: il reçoit 1,5 L de sang /min en plus de ça les hépatocytes sont riches en enzymes impliqués dans la biotransformation (cytochrome P450). (Gaedigk et al., 2017). (BERRADIA)

I.3.2. Au niveau cellulaire

Sur le plan cellulaire, les enzymes de biotransformation sont surtout concentrées au niveau du:

I.3.2.1. Réticulum endoplasmique (enzymes microsomales: CYP 450, glucuronyltransférases)

I.3.2.2. Cytosol (enzymes cytotologiques: hydrolases et le reste des transférases) Dans certains cas, les systèmes enzymatiques des lysosomes, des mitochondries et du noyau peuvent catalyser la biotransformation de certains médicaments (BERRADIA ,)

I.4. Pharmacocinétique

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme, ce que l'on appelle la pharmacocinétique, est importante pour définir les modalités d'administration du médicament, à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration. Elle permet également de connaître

l'influence potentielle des caractéristiques du sujet (âge, pathologies...) ou des médicaments associés.

On pourrait assimiler les étapes du devenir du médicament à un « parcours de santé » d'une substance devant atteindre une cible avant de disparaître, parcours semé d'embûches ou au contraire d'entrains, parcours nécessitant le passage de certaines barrières et la diffusion dans certains liquides. En termes pharmacocinétiques, ces étapes regroupent : l'Absorption de la molécule, la Distribution dans l'organisme, l'Élimination comprenant la biotransformation ou Métabolisme et l'excrétion (ADME).

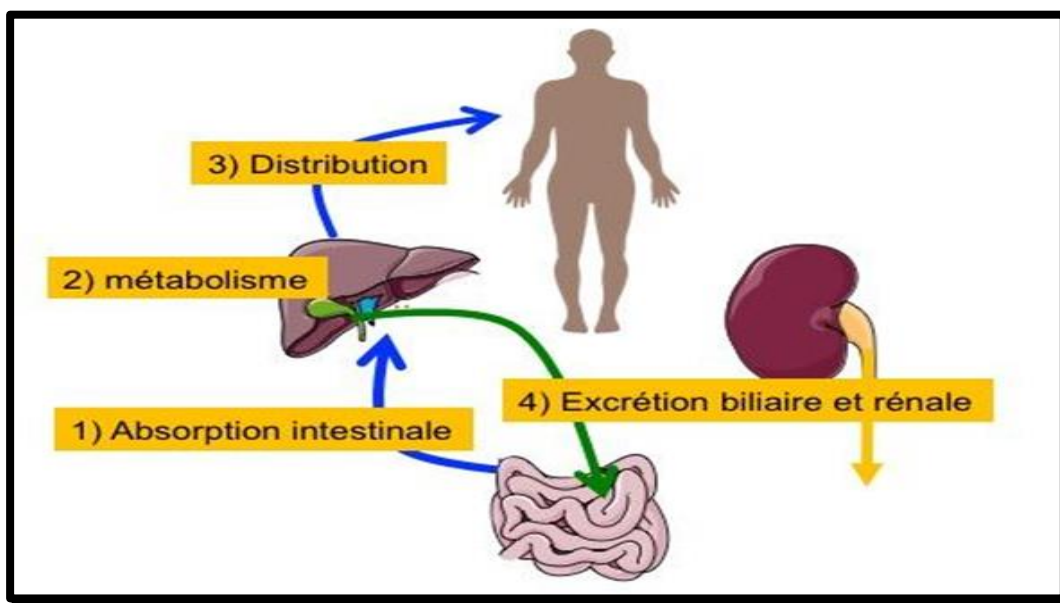


Figure 2 : schéma général du devenir du médicament dans l'organisme

I.4.1. Absorption

La première étape de la pharmacocinétique est connue sous le nom d'absorption. L'absorption se produit après que les médicaments pénètrent dans le corps et passent du site d'administration à la circulation sanguine. Les médicaments peuvent pénétrer dans le corps par diverses voies. (Rowland, M, 2011)

I.4.2. Distribution

La deuxième étape est le processus appelé distribution. La distribution est le processus par lequel un médicament est dispersé dans le sang et les tissus de l'organisme. Après qu'un médicament entre dans la circulation systémique par absorption ou administration directe, il passera des

espaces vasculaires aux tissus où une interaction médicament-récepteur se produira, créant l'effet du médicament.

Les médicaments sont conçus pour provoquer principalement un effet, c'est-à-dire qu'ils se lient plus fortement à un site récepteur spécifique et provoquent ou bloquent une action de manière prévisible. **(Currie, 2018)**

I.4.3. Métabolisme

Une fois qu'un médicament a été absorbé et distribué dans l'organisme, il est décomposé par un processus appelé métabolisme afin d'être excrété de l'organisme. Les médicaments subissent une altération chimique le métabolisme consiste en la transformation du médicament par l'équipement enzymatique de l'organisme, en particulier au niveau du foie, générant des métabolites plus hydrophiles et plus facilement éliminables, qui peuvent avoir une activité pharmacologique plus ou moins importants divers systèmes corporels pour créer des composés qui sont plus facilement excrétés.

De plus, tout ce qui entre dans la circulation sanguine, qu'il soit avalé, injecté, inhalé, absorbé par la peau ou produit par le corps lui-même, est métabolisé par le foie. Ces altérations chimiques sont connues sous le nom de biotransformations. Les biotransformations qui ont lieu dans le foie sont effectuées par des enzymes hépatiques. **(Waller, 2021)**

Il est important de noter que le métabolisme des médicaments n'aboutit pas forcément à son inactivation. Ainsi les prodrogues (ou promédicaments) inactifs pharmacologiquement sont rapidement métabolisés en métabolites actifs pharmacologiquement.

De nombreux tissus peuvent réaliser le métabolisme des médicaments : foie, rein, poumon, intestin...le principal site de métabolisme des médicaments est le foie (les hépatocytes sont riches en enzymes impliquées dans le métabolisme).

On distingue deux grandes phases dans le métabolisme des médicaments : les réactions de phases I et les réactions de phases II. **(Pharmacocinétique, 2024)**

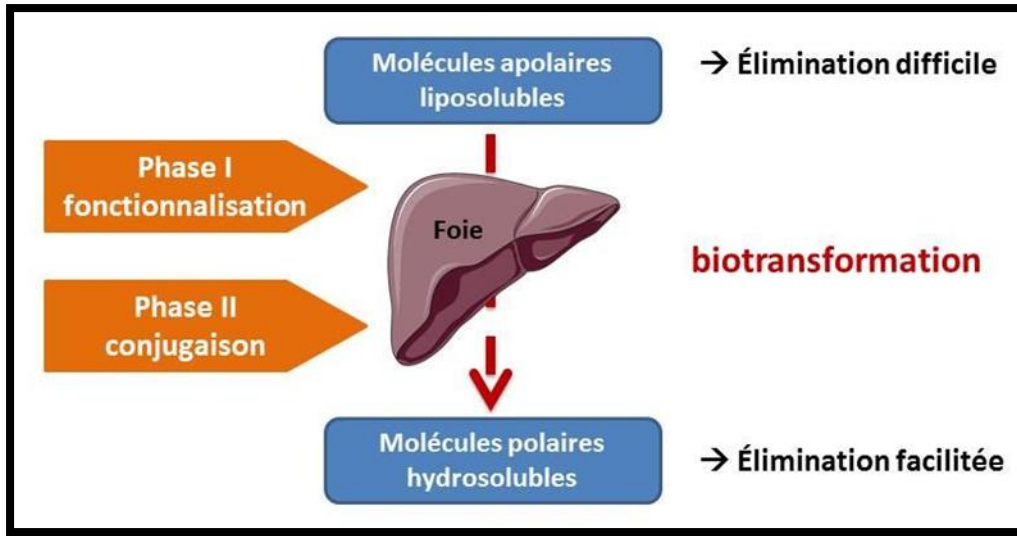
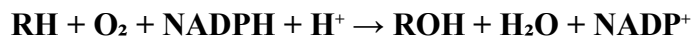
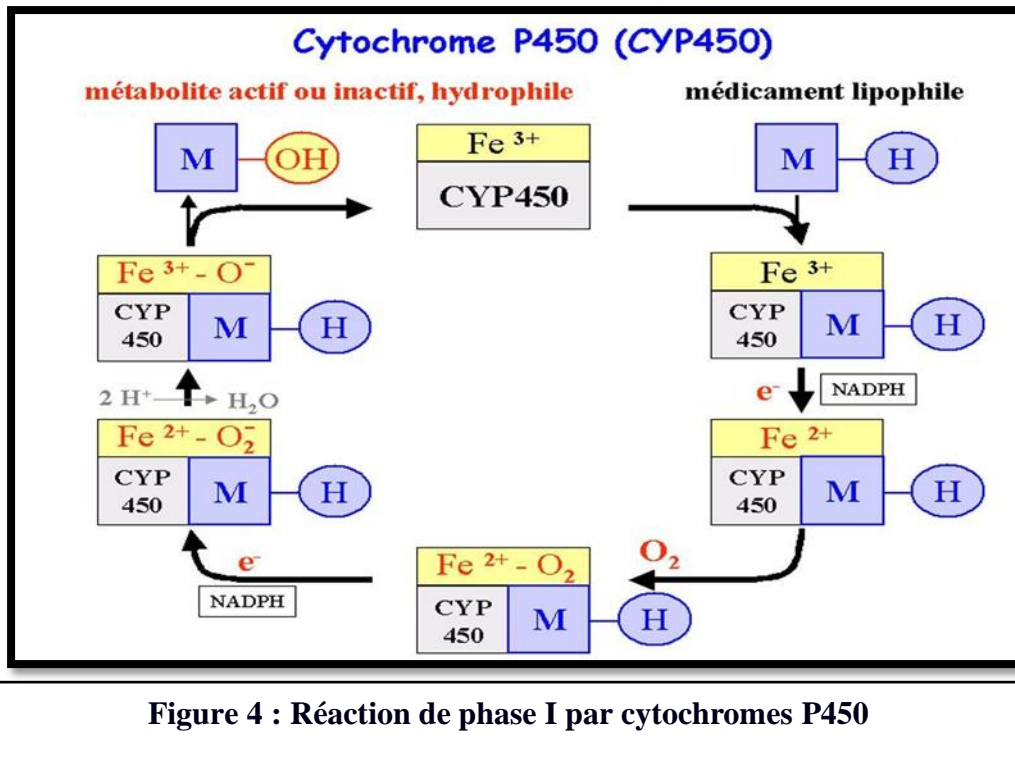


Figure 3 : les phases de biotransformation

A. Réaction de phase I :

Le métabolisme hépatique par réaction de phase I est dû à des réactions de fonctionnalisation, consistant à modifier ou adjoindre des groupements fonctionnels par des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Une réaction de fonctionnalisation est illustrée sur la **figure 4**, permettant de transformer un médicament lipophile en un métabolite hydrophile, via le cytochrome P450.





B. Réaction de phase II

Les biotransformations par réaction de conjugaison permettent d'obtenir des métabolites hydrosolubles, donc éliminables par voie rénale.

Les réactions de conjugaison sont principalement dues à des enzymes cytosoliques, exprimées majoritairement dans le foie, mais aussi dans les poumons et le rein. Les réactions de conjugaison résultent en un transfert de groupements polaires sur la molécule par l'acide glucuronique (glucuroconjugaison), la glycine (glycoconjugaison), le sulfate (sulfoconjugaison) ou d'autres radicaux (méthyl, acétyle...). La glucuroconjugaison constitue le mécanisme principal : elle est catalysée par des UDP-glucuronyl-transférases (UGT) qui favorisent la fixation de l'acide glucuronique sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre d'une molécule. Par exemple, le paracétamol est un médicament métabolisé par glucuroconjugaison.

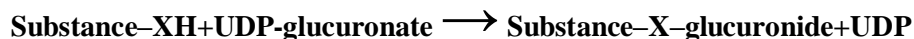


Tableau 1 : Les principales réactions de Biotransformation.

Reaction	Enzyme	Localisation
Phase I		
Hydrolyse	Esterases, Amidases	Reticulum endoplasmique, cytosol
Réduction	Reductases	Cytosol, reticulum endoplasmique
Oxydation	Cytochrome P450 (ex: CYP3A4, CYP2D6)	Reticulum endoplasmique
Phase II		
Conjugaison	UGT, GST, NAT, SULT, TPMT	Cytosol, reticulum endoplasmique

I.4.4. Excrétion

L'excrétion est la dernière étape d'une interaction médicamenteuse dans le corps. Les médicaments parentaux restants et les métabolites dans le sang sont souvent filtrés par le rein, où une partie est réabsorbée dans le sang et le reste est excrété dans l'urine. Le foie excrète également des sous-produits et des déchets dans la bile. Une autre voie d'excrétion potentielle est celle des poumons. (Waller, 2021)

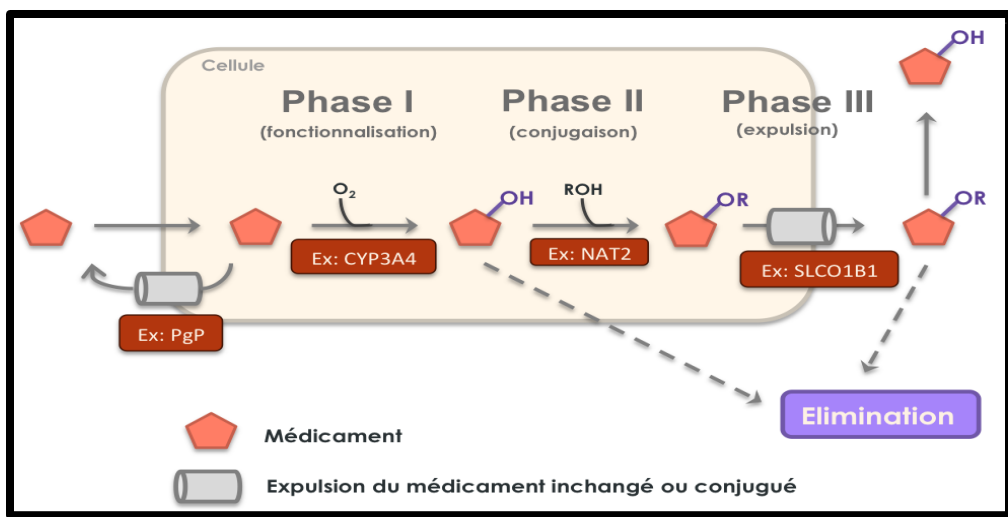


Figure 5. Représentation schématique du métabolisme des médicaments

II. Les enzymes de biotransformation

II.1. Cytochrome P450 :

La majorité des médicaments éliminés via métabolisation par le foie le sont grâce à l'action d'au moins un cytochrome P450. Ces enzymes constituent une super famille codée par 57 gènes chez l'Homme et divisée en 18 familles et 44 sous-familles en fonction de la similarité de leurs séquences génétiques. Chaque enzyme est nommée de la même façon.

Les CYP450 sont des hémoprotéines principalement retrouvées au niveau des hépatocytes, mais aussi au niveau pulmonaire, intestinal, rénal et à de faibles concentrations au niveau d'autres organes comme le cerveau, la peau, le cœur... Elles possèdent toutes la même composition à savoir une Prot porphyrine IX de fer (hème) liée à une apoprotéine d'un poids moléculaire compris entre 45 et 60 kDas par une liaison cystéine. De plus elle présente un site catalytique hydrophobe qui accueille le substrat. **(Guengerich, 2008)**

L'activité enzymatique des différents cytochromes peut elle-même être modifiée par les médicaments : certains augmentent l'activité des cytochromes et sont appelés inducteurs enzymatiques, d'autres diminuent l'activité et sont appelés inhibiteurs enzymatiques.

II.1.1. CYP2D6

A. Déterminisme génétique du CYP2D6

Le gène qui code la *CYP2D6* est situé sur le chromosome 22q13.2 et code pour une enzyme de 55 kDas appartenant à la famille du cytochrome P450. Cette enzyme joue un rôle majeur dans le métabolisme d'environ 20 à 25 % des médicaments, y compris des antidépresseurs, des antipsychotiques, des bêtabloquants et la codéine (qu'elle transforme en morphine active).

B. Polymorphisme du CYP2D6

Le *CYP2D6* est un gène hautement polymorphe : certaines personnes possèdent des copies multiples du gène (appelés métaboliseurs ultra-rapides), tandis que d'autres ont des variants inactifs (*CYP2D6* *4, *5), entraînant une absence totale d'activité enzymatique (appelés métaboliseurs pauvres). Ces différences influencent fortement la réponse aux traitements, nécessitant parfois un ajustement de la posologie. **(Gaedigk, 2017).**

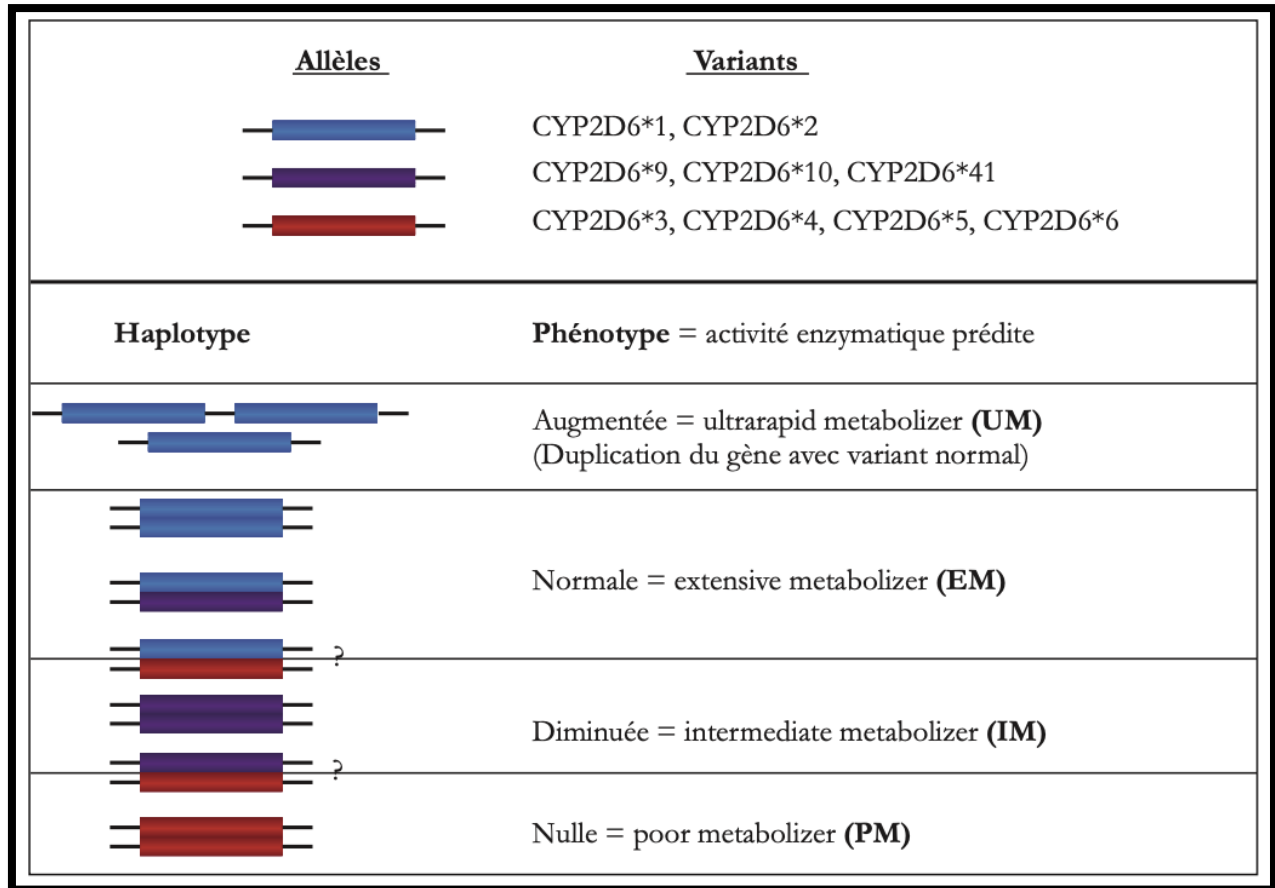


Figure 6. Schéma des correspondances entre haplotypes et phénotypes pour le CYP2D6

II.1.2. CYP2C9

A. Déterminisme génétique du CYP2C9

Le gène *CYP2C9* se trouve sur le chromosome 10q23.33 et code pour une protéine d'environ 55 kDa. Cette enzyme est impliquée dans le métabolisme de 15 % des médicaments prescrits, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des anticoagulants comme la warfarine, et des antidiabétiques comme le glipizide.

B. Polymorphisme du CYP2C9

Les polymorphismes du gène *CYP2C9* influencent fortement la vitesse de métabolisation. Les allèles *CYP2C9*2 et 3 sont associés à une activité réduite, exposant les patients à un risque accru de saignement sous warfarine. Les porteurs de ces variants nécessitent souvent une réduction de dose pour éviter les effets secondaires. (Goldstein, 2002)

II.1.3. CYP2C19

A. Déterminisme génétique du CYP2C19

Le gène *CYP2C19*, localisé sur le chromosome 10q23.33, code pour une enzyme d'environ 55 kDa. Elle métabolise plusieurs médicaments essentiels comme les inhibiteurs de la pompe à protons (ex. oméprazole), les antiépileptiques, et le clopidogrel, un antiagrégant plaquettaire. *CYP2C19* présente de nombreux polymorphismes génétiques qui influencent sa fonction. Par exemple, les allèles *CYP2C192* et *3* entraînent une perte d'activité enzymatique (métaboliseurs pauvres), ce qui peut réduire l'efficacité du clopidogrel. En revanche, l'allèle *CYP2C1917* augmente l'activité enzymatique (métaboliseurs ultra-rapides), ce qui peut entraîner une dégradation trop rapide du médicament. (Scott, 2013)

B. Le polymorphisme CYP2C19

Le polymorphisme le plus courant du gène *CYP2C19* est une mutation ponctuelle dans l'ADN, où une base cytosine (C) est remplacée par une thymine (T), souvent notée C>T. Cette mutation entraîne la formation de l'allèle *CYP2C192*, qui produit une enzyme non fonctionnelle. Les personnes portant deux copies de cet allèle (homozygotes *2/*2) sont appelées métaboliseurs lents, car elles ne métabolisent pas correctement certains médicaments, comme le clopidogrel ou les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Cette variation génétique peut donc réduire l'efficacité des traitements ou augmenter le risque d'effets indésirables, ce qui rend le génotypage préalable utile pour adapter la posologie ou choisir un autre médicament. (Scott SA, 2013)

II.2. Réactions de fonctionnalisation et cytochromes P450

Les réactions d'oxydation sont principalement dues aux enzymes microsomales. Ces enzymes sont présentes dans de nombreux tissus mais sont majoritaires localisés au niveau hépatique et intestinal.

Un très grand nombre de réactions d'oxydation sont catalysées par les cytochromes P450 (plus de 90%). Les cytochromes P450 (CYP) sont répartis en quatre familles (CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4), puis en sous-familles (CYP1A, CYP2D, etc.) et en isoenzymes (CYP3A4, CYP2D6, etc.). Chaque isoenzyme métabolise préférentiellement des substrats déterminés. Parmi les cytochromes P450 les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments, on retrouve par ordre décroissant le CYP3A4 (plus de 50% des médicaments), puis 2D6, 2C9, 1A2 et 2E1. Un même médicament peut aussi être métabolisé différentes iso-enzymes.

II.3-Glutathion S-transférase

II.3.1. Définition de l'enzyme GST (Glutathion S-transférase) :

Les glutathion S-transférases (GSTs) sont une famille d'enzymes de phase II du métabolisme cellulaire qui catalysent la conjugaison du glutathion (GSH), un tripeptide antioxydant, à divers substrats endogènes ou exogènes, généralement lipophiles et électrophiles. Cette conjugaison facilite la détoxification de composés toxiques, y compris des xénobiotiques (médicaments, polluants, carcinogènes) en les rendant plus solubles dans l'eau pour leur excrétion. (Hayes J. D., 2005)

II.3.1.1. GSTM1

A. Déterminisme génétique GSTM1

Le gène GSTM1 (Glutathione S-transferase Mu 1) est situé sur le chromosome 1, au niveau du bras court (p), plus précisément à la position 1p13.3. Ce gène code pour une enzyme appartenant à la famille des glutathion S-transférases (GSTs), qui joue un rôle crucial dans la détoxification cellulaire. L'enzyme GSTM1 agit en conjuguant des substances toxiques (comme les médicaments, polluants ou carcinogènes) avec le glutathion, ce qui permet leur solubilisation et leur élimination. Elle participe aussi à la protection contre le stress oxydatif, contribuant ainsi à maintenir l'équilibre cellulaire.

B. Polymorphisme GSTM1

Le gène GSTM1 présente un polymorphisme génétique fréquent appelé GSTM1*0, correspondant à une délétion homozygote du gène. Les individus porteurs de ce génotype, dits GSTM1-null, n'expriment donc pas du tout la protéine GSTM1. L'absence de l'enzyme peut entraîner une capacité réduite à éliminer certains toxiques, ce qui a été associé à un risque accru de développer certains cancers (notamment du poumon, de la vessie ou du sein), ainsi que des maladies cardiovasculaires et autres pathologies liées au stress oxydatif. (PharmGKB , s.d.)

II.3.1.2. GSTT1

A. Déterminisme génétique GSTT1

Le gène GSTT1 (Glutathione S-transferaseTheta 1) code pour une enzyme de la famille des glutathion S-transférases (GSTs), impliquées dans la détoxification de nombreuses substances

chimiques nocives, y compris les médicaments, polluants, pesticides et carcinogènes. Cette enzyme facilite la conjugaison de ces composés avec le glutathion, un antioxydant majeur, afin de les rendre solubles et plus facilement éliminables par l'organisme. Elle joue ainsi un rôle protecteur contre le stress oxydatif et contribue au maintien de l'intégrité cellulaire, en particulier dans le foie et les tissus exposés aux toxines.

B. Polymorphisme GSTT1

Le gène GSTT1 est localisé sur le chromosome 22, à la position 22q11.23, selon l'assemblage de référence du génome humain (GRCh38). Sa protéine est exprimée dans de nombreux tissus, mais principalement dans le foie, les reins et les poumons. Comme pour le gène GSTM1, le gène GSTT1 présente un polymorphisme de type "null", correspondant à une délétion homozygote du gène. Les individus ayant un génotype GSTT1 null/null ne produisent aucune enzyme fonctionnelle, ce qui limite leur capacité de détoxification de certains composés. (Al., 2008)

II.4.N-Acétyltransférases (NAT)

II. 4.1. Définition de N-Acétyltransférases (NAT):

La NAT est une enzyme de phase II majeure responsable de l'acétylation de nombreuses amines aromatiques et hydrazines, incluant l'isoniazide (antituberculeux) et certains sulfamides. Le polymorphisme de NAT est à l'origine des phénotypes d'acétylateurs lents et rapides, impactant directement le risque de toxicité médicamenteuse, comme l'hépatotoxicité induite par l'isoniazide.

II.4.1.1. NAT1 et NAT2

A. Déterminisme génétique NAT1 ET NAT2

Le gène NAT1 est localisé sur le chromosome 8 à la position 8p22, et NAT2 sur 8p22–p21.3, dans une région proche du même chromosome. Les protéines NAT1 et NAT2 ont des structures similaires mais une expression tissulaire et des fonctions légèrement différentes. La protéine NAT1 a une longueur de 290 acides aminés, une masse moléculaire d'environ 33 kDa, et un point isoélectrique (pI) d'environ 5.5. La protéine NAT2 est légèrement plus petite, avec 290 acides aminés également, une masse moléculaire proche de 33 kDa, et un point isoélectrique

d'environ 5.9. Ces valeurs peuvent varier légèrement selon les isoformes et les modifications post-traductionnelles. (NCBI NAT1, s.d.)

B. Polymorphisme NAT1 et NAT2

Le gène NAT2 présente un polymorphisme génétique très fréquent. Certaines variantes (comme NAT25, NAT26, NAT2*7) entraînent une acétylation lente, ce qui signifie que les substances sont métabolisées plus lentement. On distingue ainsi des acétyleurs lents, intermédiaires ou rapides. Les acétyleurs lents peuvent présenter un risque accru d'effets secondaires médicamenteux (ex. : isoniazide, hydralazine) ou de développer certaines maladies (comme le cancer de la vessie ou du côlon) en cas d'exposition prolongée à des toxines. Le polymorphisme du gène NAT1 est également connu, mais son impact clinique est moins bien défini. (NCBI NAT2, s.d.)

III. Conséquences des mutations génétiques sur le métabolisme des médicaments

III.1. Métaboliseurs Ultrarapides (MU) :

Ces individus présentent généralement une duplication du gène codant pour la CYP450 concernée. Cela a pour conséquence une augmentation de l'activité enzymatique du CYP450 et par conséquent une augmentation de la métabolisation de ses substrats.

III.2. Métaboliseurs intermédiaires (MI) et Métaboliseurs lents (ML) :

Ces individus présentent au moins un allèle muté ce qui peut avoir pour conséquence une diminution de l'activité de l'enzyme, voir une inactivation de celle-ci.

III.3. Métaboliseurs extensifs ou Métaboliseurs Normaux (MN) :

Ces individus sont en principe porteurs des allèles sauvages et ont donc une métabolisation dite normale pour les médicaments concernés. (Pharmacogénétique, 2021)

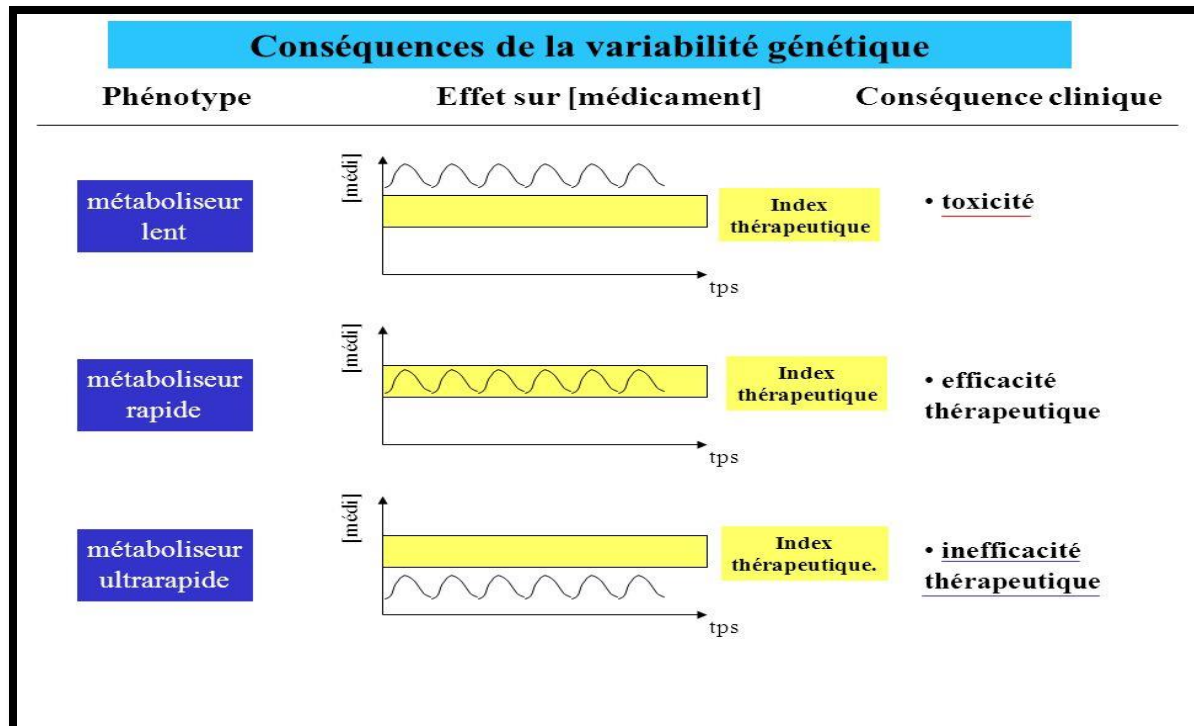


Figure 7 : Conséquences de la variabilité Génétique

IV. Facteurs susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments.

IV.1. L'induction enzymatique

Certains médicaments et polluants augmentent l'activité des enzymes métabolisant les médicaments. Un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou de plusieurs formes des CYP. L'effet inducteur maximal est obtenu après plusieurs jours de traitement par l'inducteur : effet maximal en 10-15 jours. A l'arrêt du traitement inducteur, la diminution de l'effet inducteur est progressive : l'effet persiste quelques jours après l'arrêt de l'inducteur. L'effet inducteur se manifeste sur le propre métabolisme de l'inducteur (=auto-induction) ou sur d'autres médicaments en cas de Co-administration. En général, le phénomène d'induction a pour conséquence une diminution de l'activité du médicament en réduisant sa durée de vie dans l'organisme. (Tompkins, 2007)

IV.2. L'inhibition enzymatique.

L'inhibition enzymatique est plus rapide que l'induction car ce processus intervient dès que la concentration en médicament inhibiteur est suffisamment élevée pour entrer en compétition avec le médicament. Il y a une augmentation de la concentration plasmatique et demi-vie du

médicament dont le métabolisme a été inhibé avec un risque de toxicité. L'effet est immédiat dès l'instauration de l'inhibiteur et il disparaît lorsque celui-ci est éliminé de l'organisme, ce qui dépend de la demi-vie de l'inhibiteur. Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme des médicaments sont : Une augmentation de la concentration du produit actif et une augmentation de la durée de l'effet thérapeutique avec un risque de toxicité si la formation de métabolites actifs est ralentie par l'inhibition enzymatique. C'est le cas le plus fréquent. Une diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs. **(Zanger, 2013)**

IV. Les variations génétiques du métabolisme

Environ 8% de la population manifeste une faible activité d'hydroxylation et montrent une réponse exacerbée et prolongée aux médicaments comme le propranolol et le métoprolol qui sont largement métabolisés par le foie.

IV.1. L'âge

L'activité enzymatique associée aux microsomes du foie de même que la fonction rénale sont diminuées à la naissance. Les deux systèmes se développent rapidement durant les quatre premières semaines de la vie. Chez les personnes âgées le métabolisme hépatique des médicaments peut chuter. Après 65 ans la filtration glomérulaire diminue de 30% et ensuite de 1 à 2% chaque année. Chez ces personnes-là il faut administrer des doses de médicaments plus faibles que chez les jeunes individus, surtout en ce qui concerne les médicaments agissant sur le système nerveux central. **(DELLALE, 2006).**

Partie
Bibliographique :
Cancer du sein

I. Cancer du sein

I.1. Définition

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui prend naissance dans les cellules du tissu mammaire, le plus souvent dans les canaux galactophores (carcinome canalaire) ou les lobules (carcinome lobulaire), responsables respectivement du transport et de la production du lait. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, représentant environ un tiers de l'ensemble des cas de cancers féminins selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2023)

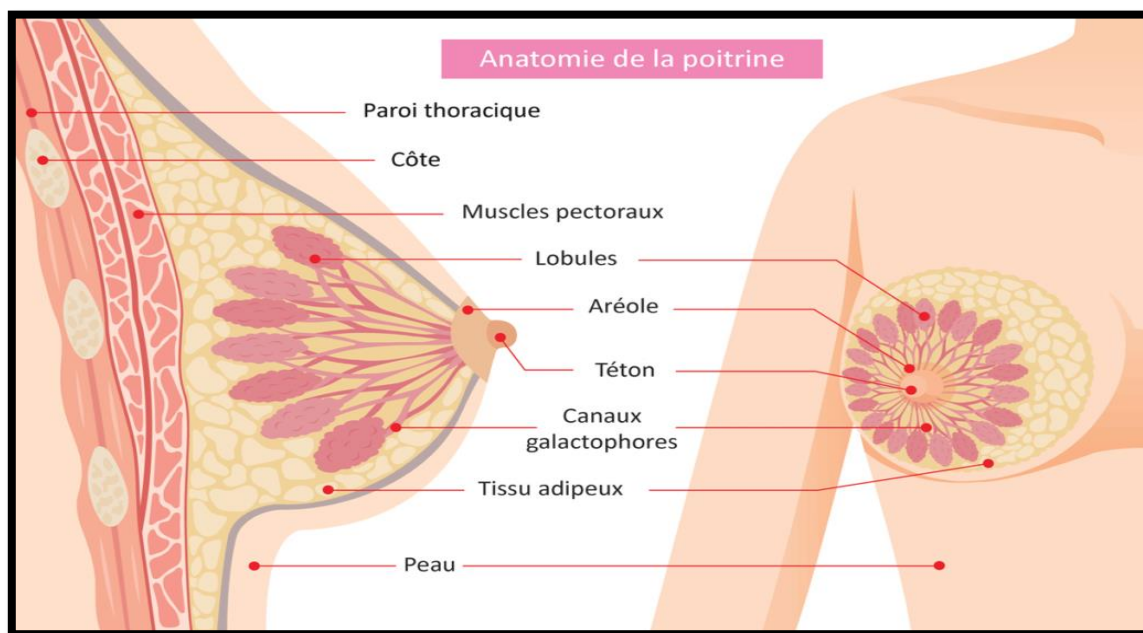


Figure8 : Anatomie du sein

I.2. La génétique de cancer de sein

Le cancer du sein peut être causé par des changements (mutations) dans certains gènes. Ces mutations peuvent être acquises au cours de la vie, ou héréditaires, c'est-à-dire transmises par les parents. Elles empêchent les cellules de fonctionner normalement, ce qui peut les faire se multiplier de façon incontrôlée et former une tumeur.

Deux gènes très importants sont BRCA1 et BRCA2. Le gène BRCA1 est situé sur le bras long du chromosome 17 au niveau de la bande 21, et le gène BRCA2 sur le bras long du chromosome 13 au niveau de la bande 12. Quand ils sont normaux, ils réparent l'ADN abîmé. Mais s'ils sont mutés, ils ne peuvent plus réparer les erreurs, et cela augmente fortement le risque

de cancer du sein et de l'ovaire. Par exemple, une femme avec une mutation dans BRCA1 peut avoir jusqu'à 70 % de risque de développer un cancer du sein.

Il existe aussi d'autres gènes, comme TP53, CHEK2 ou PALB2, qui peuvent augmenter le risque, mais de façon un peu moins importante que BRCA1 et BRCA2.

Aujourd'hui, grâce aux tests génétiques, on peut savoir si une personne a ces mutations. Si c'est le cas, on peut proposer une surveillance médicale spéciale, des traitements préventifs ou des médicaments ciblés. (Kuchenbaecker et al., 2017)

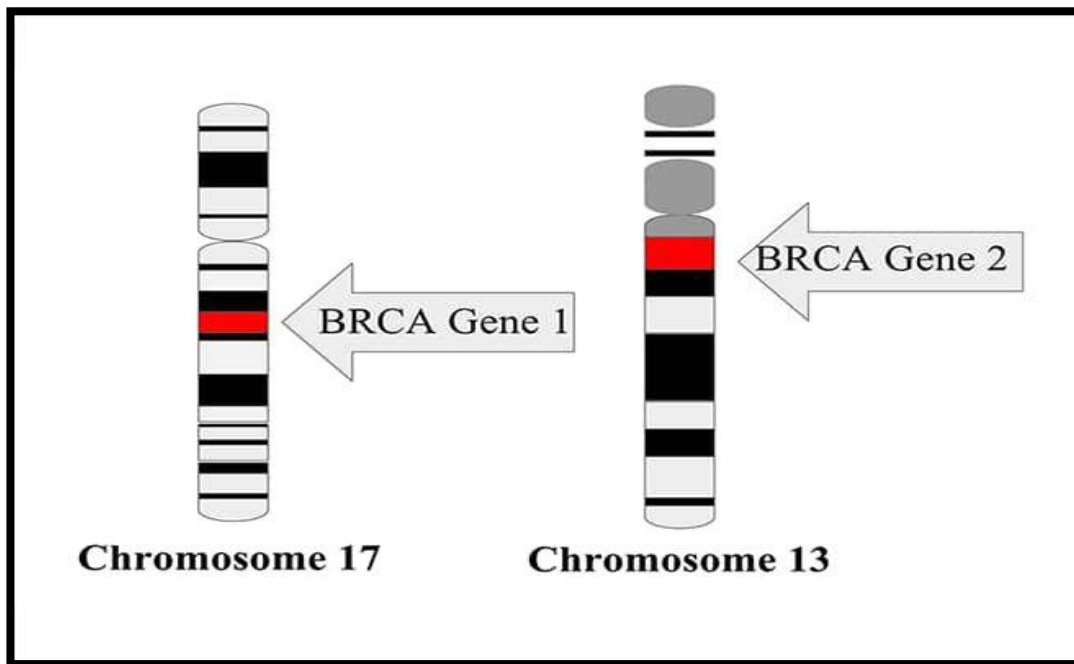


Figure 9: Localisation des gènes BRCA1 et BRCA2 sur les chromosomes humains

I.3. Les facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque incluent l'âge avancé, les antécédents familiaux de cancer du sein, la puberté précoce, la ménopause tardive, l'absence de grossesse ou d'allaitement, l'obésité, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'exposition prolongée aux œstrogènes (NCI, 2023).

Sur le plan clinique, les symptômes les plus fréquents sont la présence d'une masse palpable au niveau du sein, des modifications cutanées (peau d'orange), un écoulement anormal du mamelon, ou encore une rétraction du mamelon. Le diagnostic repose sur un examen clinique, des techniques d'imagerie comme la mammographie, l'échographie ou l'IRM, ainsi qu'une biopsie qui permet l'analyse histologique du tissu suspect (Sung et al., 2021)

Un dépistage précoce, notamment par mammographie, améliore fortement les chances de survie et permet un traitement moins agressif (OMS, 2023)

I.4.La classification

I.4.1.TNM du cancer du sein

Le système TNM est une classification internationale qui permet de décrire l'extension du cancer du sein de manière précise. Il évalue trois critères : la taille de la tumeur (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases à distance (M). Chaque critère se voit attribuer une lettre suivie d'un chiffre, permettant ainsi d'évaluer la gravité de la pathologie.

La classification TNM est établie à partir d'exams cliniques, d'imageries (comme la mammographie, l'échographie et l'IRM), et de biopsies :

- **T (Tumeur)** : mesure de la taille de la tumeur primaire. Une petite tumeur (T1) indique un stade moins avancé par rapport à une tumeur de grande taille (T4). Ce critère permet d'estimer le niveau de menace de la tumeur sur les tissus environnants.
- **N (Ganglions)** : évalue l'extension du cancer aux ganglions lymphatiques. Un score N0 signifie l'absence de ganglions atteints, tandis que N3 indique une atteinte étendue. La classification N aide à comprendre la propagation locale du cancer.
- **M (Métastases)** : indique la présence ou non de métastases. M0 signifie qu'aucune métastase n'est détectée, tandis que M1 révèle une propagation à d'autres organes. Ce critère est essentiel pour évaluer l'extension du cancer dans le corps entier.
- Cette classification permet de déterminer le stade global du cancer, de poser un diagnostic précis, et de choisir ensuite le plan de traitement le plus adapté pour chaque patiente, en tenant compte des spécificités de chaque situation.

I.4.2. Histologique

Elle comporte trois catégories de grade : le grade I qui correspond à des cancers bien différenciés, le grade II à des cancers moyennement différenciés et le grade III à des cancers indifférenciés. Ces derniers ont habituellement une évolution plus grave et plus rapide que les cancers différenciés. (feillel V, 2002)

Les trois grades sont obtenus par l'addition de trois critères : architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Chaque élément est évalué individuellement et un score de 1 à 3 lui est attribué.

Les différents scores sont additionnés pour obtenir le grade histologique global:

- Score total de 3, 4 ou 5 : grade I
- Score total de 6 ou 7 : grade II
- Score total de 8 ou 9 : grade III

I.4.3. La classification moléculaire du cancer du sein

La classification moléculaire du cancer du sein repose sur l'analyse de l'expression de certains gènes dans les cellules tumorales. Cette approche, initiée par (**Perou et al. 2000**), a permis d'identifier plusieurs sous-types de tumeurs aux caractéristiques biologiques et cliniques distinctes (**NCCN, 2024**).

I.5.Traitements

Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du sein : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie) (**Mariotto, 2014**)

I.5.1Traitements localisés

I.5.1.1. Chirurgie

Elle est, dans 80% des cas, le traitement de première intention des cancers du sein non métastatique. La chirurgie est de plus en plus performante et moins mutilante. On distingue deux types :

A. La tumorectomie : Chirurgie conservatrice, elle permet d'enlever une tumeur d'une taille habituellement inférieure à 3 cm et de conserver le sein. Cette technique est suffisante si la tumeur est peu avancée. Le traitement se fait désormais le plus souvent en ambulatoire: retour chez soi le jour-même de l'opération.

B. La mastectomie : Cette intervention consiste à retirer le sein avec la tumeur, pour des tumeurs plus volumineuses ou s'il existe plusieurs tumeurs dans le sein. L'ablation d'une partie de la chaîne ganglionnaire située dans l'aisselle près du sein atteint n'est plus réalisée systématiquement.

I.5.1.2. Radiothérapie

Elle fait toujours partie du protocole de soins, notamment après une chirurgie conservatrice. Son objectif est de détruire, grâce à une irradiation ciblée, d'éventuelles cellules cancéreuses résiduelles. Ce traitement quotidien s'effectue en général sur une durée de 5 à 6 semaines et ne nécessite pas d'hospitalisation

I.5.2. Traitements systémiques

I.5.2.1. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement qui a une action sur les cellules cancéreuses. Le principe de la chimiothérapie consiste à agir sur les mécanismes de division cellulaire afin de détruire les cellules tumorales ou d'inhiber leur croissance et leur prolifération. Elle peut être administrée soit par voie veineuse, soit par voie orale, il s'agit donc d'un traitement systémique passant par la circulation sanguine. Elle a donc un impact sur toutes les cellules de l'organisme et plus particulièrement sur les cellules à division rapide et donc les cellules cancéreuses, mais aussi certaines cellules saines (telles que les cheveux, les ongles, etc.) entraînant par conséquent des toxicités. Souvent, les protocoles de chimiothérapie associent différents types de molécules anti-cancéreuses afin d'avoir une meilleure efficacité.

En fonction des situations, la chimiothérapie peut être indiquée en première intention, on parle alors de chimiothérapie néoadjuvante. Elle consiste dans ce cas à réduire la taille de la tumeur avant l'opération et permet de réaliser dans certaines situations une chirurgie conservatrice si la réponse au traitement est assez importante. Elle peut également être administrée après une chirurgie première, il s'agit alors d'une chimiothérapie adjuvante et concerne majoritairement les patientes avec un risque de récurrence important. Elle consiste donc à limiter les rechutes.

Les tumeurs triple-négatives, du fait de leur agressivité due à l'absence de thérapies ciblées, seront préférentiellement traitées par chimiothérapie. L'indication d'une chimiothérapie est plus problématique pour les tumeurs de stades précoces et le recours aux tests d'expression génique se fait de plus en plus. Ces tests permettent d'obtenir un score statuant sur le risque de récurrence de la maladie après évaluation de l'expression d'une multitude de gènes. Parmi les plus utilisés, on peut notamment citer : MammaPrint™, OncotypeDX®, Prosigna ou encore EndoPredict(Lal et al., 2017)

I.5.2.2. Hormonothérapie

Prescrite dans près 75% des cas de cancers du sein. Elle bloque l'action des hormones féminines telles que les œstrogènes et la progestérone qui agissent sur les cellules en faveur de leur multiplication. (Baselga J, 2012)

Le tamoxifène (TMF) est utilisé comme hormonothérapie en ambulatoire dans la prise en charge des cancers du sein sous le nom commercial Nolvadex®(VIDAL). Il est indiqué dans

le traitement du carcinome mammaire en traitement adjuvant (pour prévenir les récurrences) ou encore dans les formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. La réponse au traitement hormonal est meilleure si les récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP) sont exprimés.

Le tamoxifène nécessite une bio-activation en 4-hydroxytamoxifène et en endoxifène (N-déméthyl-4-hydroxytamoxifène). Le métabolisme du tamoxifène s'effectue par l'intermédiaire de deux voies principales schématisées sur la figure 9. (Chantry A-S, 2014).

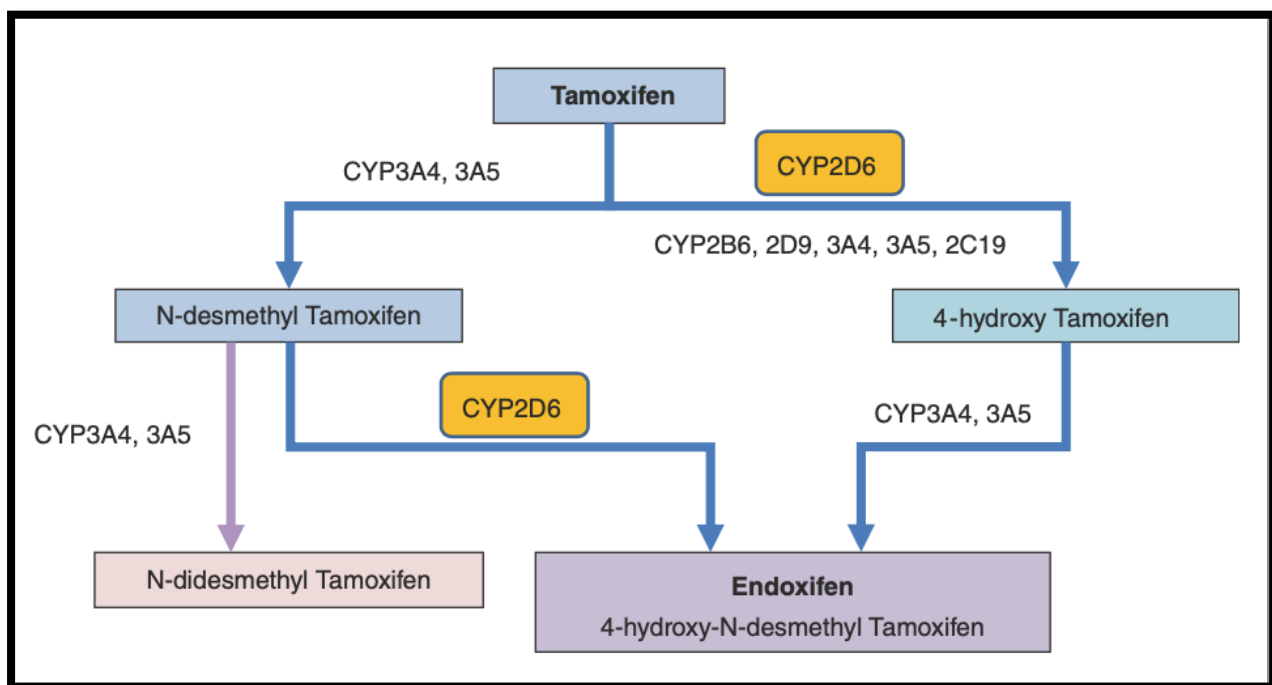


Figure 10 : Métabolisme du Tamoxifène

II. Impact du polymorphisme dans la variabilité de la réponse aux traitements

La réponse thérapeutique à un traitement dépend principalement de la concentration du principe actif au niveau de son récepteur ou de son site d'action. Le devenir des médicaments dans l'organisme et, en particulier, leur aptitude à atteindre la cible pharmacologique, dépend de paramètres liés à la fois au médicament et au tissu cible.

Bien que les anticancéreux soient extrêmement divergents dans leur structure chimique, physique et dans leur action biologiques, l'ensemble des mécanismes qui influencent leur effets peuvent être catégorisés en :

- a. Mécanisme d'action en amont du site d'action de la drogue : ce mécanisme est représenté par les enzymes de détoxification et les transporteurs des drogues.
- b. Mécanisme d'action sur le site d'action de la drogue, correspondant essentiellement aux enzymes intervenant dans la biosynthèse et le métabolisme de l'ADN, la réparation de l'ADN et le cycle mitotique.
- c. Mécanisme d'action en aval du site d'action de la drogue : Cascade apoptotique et les Chémokines

Les médicaments utilisés en oncologie ont généralement des index thérapeutiques étroits et leur adaptation posologique est de règle pour éviter des effets toxiques tout en préservant une bonne efficacité. La connaissance du métabolisme et des cibles de ces molécules a permis de caractériser des « gènes de susceptibilité » à la toxicité de certains médicaments anticancéreux.

Parmi les polymorphismes identifiés, au niveau des gènes intervenant dans le transport ou le métabolisme des médicaments anticancéreux, nous allons citer un exemple important dont l'implication en thérapeutique est désormais très intéressante.

II.1. Polymorphisme de CYP2D6 et réponse au Tamoxifène

Le statut du polymorphisme *CYP2D6* peut être associé à une variabilité de la réponse clinique au tamoxifène.

Le gène *CYP2D6* code une enzyme hépatique cruciale pour la biotransformation du tamoxifène, un traitement hormonal utilisé chez les patientes ayant un cancer du sein hormono-sensible. Cette enzyme convertit le tamoxifène en endoxifène, son métabolite actif, qui agit comme un puissant anti-œstrogène sur les cellules tumorales. Cependant, certaines variantes du gène, comme *CYP2D6* *4, *10 ou *41, entraînent une réduction ou absence d'activité

enzymatique, classant les patientes en métaboliseurs intermédiaires ou lents. Ces patientes produisent moins d'endoxifène, ce qui diminue l'efficacité du traitement et augmente le risque de récurrence. Dans ces cas, il peut être préférable d'utiliser un inhibiteur de l'aromatase comme l'exémestane ou d'adapter la posologie. Ce lien entre génotype et réponse thérapeutique a été démontré dans plusieurs études cliniques. (Goetz MP, 2009)

Certaines études ont montré que le statut CYP2D6 PM était associé à un risque de récurrence ou de décès plus important que les statuts CYP2D6 EM dans certaines situations telles que : chez les patientes en post-ménopause, et chez les patientes positives pour les récepteurs aux œstrogènes et traitées pendant 5 ans par 20 mg/j de tamoxifène. Ce taux de survie diminué chez les patientes porteuses du phénotype PM serait la conséquence d'une moindre formation de métabolite actif. L'apparition de certains effets secondaires, tels que les bouffées de chaleur seraient en lien avec le polymorphisme. Elles seraient plus fréquentes chez les patientes porteuses du phénotype UM ou EM. (Goetz MP, 2005)

II.2. Conséquences de la variabilité de réponse en oncologie

L'index thérapeutique étroit des anticancéreux implique une adaptation constante des posologies afin de garantir une bonne efficacité et d'éviter une intoxication. Les chimiothérapies possèdent une toxicité importante, souvent communes à de nombreuses classes. Il s'agit notamment des toxicités digestives (nausées et vomissements, diarrhées, constipation), hématologique (myélotoxicité), neurologique (neuropathies périphériques), cutanéomuqueuse (mucites, alopecie, syndrome main-pieds) et gonadique (stérilité). Elles peuvent également être responsables de syndrome de lyse tumorale (hyperuricémie, hyperkaliémie, augmentation des LDH) ou encore de toxicité d'organes (néphrotoxicité, cardiotoxicité, hépatotoxicité). Ces effets secondaires potentiellement graves constituent une perte de chance pour le patient.

Impact de la pharmacogénétique dans la variabilité de la réponse aux traitements

Toutefois, il existe des variabilités inter-individuelles et intra-individuelles importantes en termes de réponse et de toxicité. Elles s'expliquent par des différences au niveau de la pharmacocinétique, de la population cible traitée et de l'environnement.

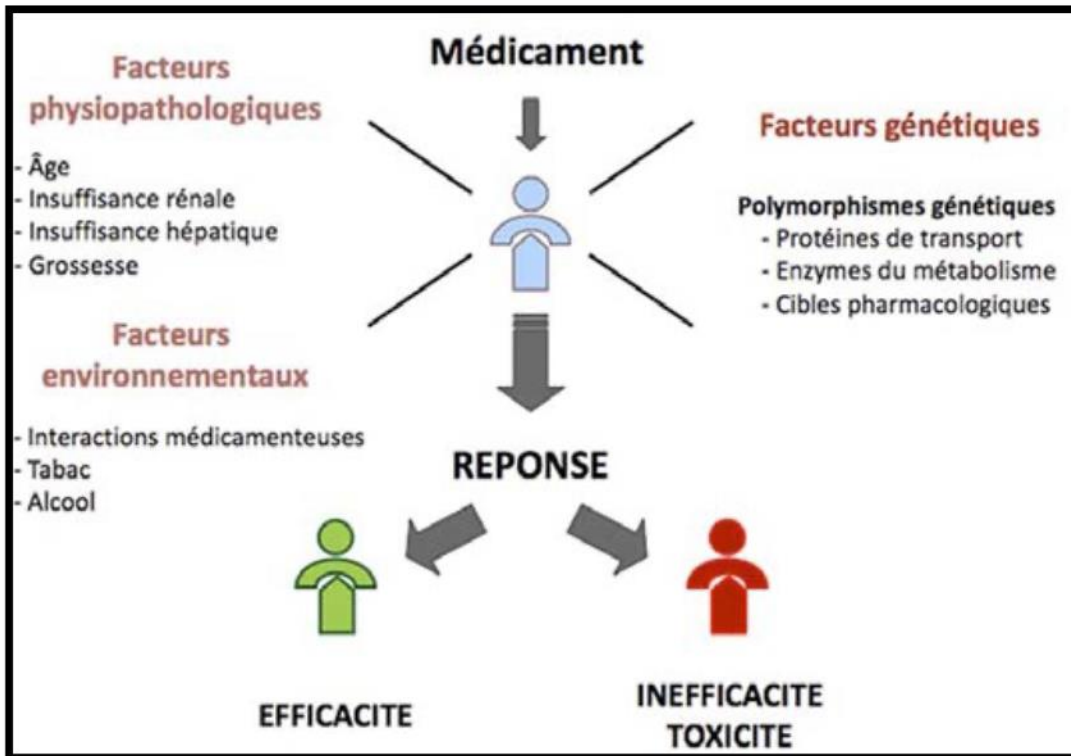


Figure 11: Origines de la Variabilité dans la Réponse aux Médicaments(Narjoz et al. 2012)

Partie
pratique : Matériel et
Méthodes

I. Matériel et Méthode

I.1. Population étudiée

Cette étude rétrospective a inclus un échantillon de 64 patientes diagnostiquées avec un cancer du sein, âgées de 30 à 70 ans, traitées par chimiothérapie dans l'hôpital ben Bellakhenchela. Les données recueillies comprenaient des variables démographiques (âge, sexe, nombre d'enfants), des antécédents médicaux personnels et familiaux (notamment antécédents de cancer du sein, hypertension artérielle, diabète), ainsi que le nombre de séances de chimiothérapie reçues.

I.2. Critères d'Inclusion et d'Exclusion de l'Étude

A. Critères d'Inclusion

Les patientes éligibles pour cette étude devaient satisfaire **l'ensemble** des conditions suivantes :

- **Diagnostic confirmé** de cancer du sein (histologiquement prouvé)
- **Âge** : Entre 30 et 70 ans
- **Traitement** : Avoir reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante selon le protocole standard (anthracyclines ± taxanes ± cyclophosphamide)
- **Données médicales complètes** disponibles dans le dossier :
 - Paramètres démographiques (âge, statut ménopausique, nombre d'enfants)
 - Antécédents médicaux (HTA, diabète, dyslipidémie)
 - Antécédents familiaux de cancer (sein, ovaire)
 - Nombre total de cycles de chimiothérapie administrés
 - Bilans biologiques (fonction rénale, hépatique)
- **Suivi minimal** : Au moins 6 mois après la fin du traitement

B. Critères d'Exclusion

Les patientes présentant **une ou plusieurs** des caractéristiques suivantes ont été exclues :

- **Tumeurs autres que carcinomes mammaires** (ex. sarcomes, lymphomes)
- **Métastases à distance** au diagnostic
- **Antécédents de cancer autre que sein** (sauf carcinomes in situ du col utérin ou basocellulaires cutanés)

- **Insuffisance organique sévère :**
 - Créatininémie > 150 µmol/L ou DFG < 30 mL/min
 - ASAT/ALAT > 5 × la limite supérieure de la normale
 - Insuffisance cardiaque (FEVG < 50%)
- **Traitements concomitants** interférant avec la chimiothérapie :
 - Médicaments inducteurs/inhibiteurs puissants du CYP3A4
 - Radiothérapie thoracique concomitante
- **Données médicales incomplètes** ou impossibilité de reconstituer le schéma thérapeutique

B. Justification des Critères

Tableau 02 :Justification scientifique des critères d'inclusion et d'exclusion

Paramètre	Objectif Scientifique
Limite d'âge (30-70 ans)	Éviter les biais liés à la pharmacocinétique extrême (jeunes vs très âgées)
Protocole thérapeutique standard	Assurer l'homogénéité des schémas posologiques pour comparaison statistique
Exclusion des métastases	Éliminer les cas nécessitant des schémas thérapeutiques différents (traitements prolongés)
Bilans biologiques requis	Permettre l'analyse des adaptations posologiques liées au métabolisme médicamenteux

I.3. Protocole thérapeutique

Le traitement chimio thérapeutique reposait sur un protocole adjuvant combinant plusieurs classes de médicaments cytotoxiques :

- **Anthracyclines (doxorubicine/épirubicine) :** Ces agents agissent en intercalant l'ADN et en inhibant la topoisomérase II, perturbant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN. Ils sont métabolisés principalement dans le foie via les enzymes du cytochrome P450 (notamment CYP3A4), ce qui influence leur

pharmacocinétique, notamment chez les patientes présentant une fonction hépatique altérée (Minotti et al., 2004).

- **Taxanes (paclitaxel/docetaxel)** : Ces agents stabilisent les microtubules, empêchant leur dépolymérisation, et bloquent ainsi la mitose cellulaire. Leur métabolisme hépatique est également assuré par le CYP3A4, avec une excrétion biliaire majoritaire (Rowinsky et Donehower, 1995).
- **Cyclophosphamide** (utilisé dans certains cas) : Pro-médicament nécessitant activation hépatique via les CYP2B6 et CYP3A4, transformé en métabolites alkylants responsables de l'effet cytotoxique (Sladek, 2003).

Les traitements étaient administrés en cycles espacés de trois semaines, avec une surveillance clinique et biologique adaptée pour ajuster les doses en fonction de la tolérance et des paramètres pharmacocinétiques.

I.4. Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Excel. Version 25.0. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne \pm écart-type, tandis que les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage. Pour comparer le nombre moyen de séances de chimiothérapie selon différents groupes (âge, présence d'antécédents), des tests t de Student. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$.

Partie pratique :
Résultats et
Discussion

II. Résultats

II.1. Répartition du nombre moyen de séances selon l'âge

Le graphique 1 présente la moyenne du nombre de séances de chimiothérapie reçues par les patientes, classées par tranches d'âge :

On observe une tendance décroissante du nombre moyen de séances à mesure que l'âge augmente. Cette diminution est régulière, avec une baisse moyenne d'environ 2 séances à chaque tranche d'âge successive.

- **Prédominance du groupe 30-39 ans :** La tranche d'âge 30-39 ans a le nombre moyen de séances le plus élevé, avoisinant 17 séances. Cela indique que ce groupe est le plus actif ou le plus impliqué en termes de participation aux séances.
- **Diminution progressive avec l'âge :** On observe une tendance claire à la diminution du nombre moyen de séances à mesure que l'âge augmente.
 - Le groupe 40-49 ans a environ 15 séances.
 - Le groupe 50-59 ans a un peu moins de 13 séances.
 - Le groupe 60-69 ans descend à environ 11 séances.
 - Le groupe 70+ ans a le nombre le plus faible, environ 8 séances.

A. Analyse de la Courbe Cumulative (Ligne Orange) :

La ligne orange représente le pourcentage cumulé du nombre moyen de séances.

B. Contribution des jeunes tranches d'âge :

-La tranche 30-39 ans représente déjà une part significative du total cumulé (environ 28-30%).

-En ajoutant la tranche 40-49 ans, on atteint environ 50% du total cumulé.

-Les trois premières tranches d'âge (30-39, 40-49, 50-59 ans) représentent collectivement une part très importante du nombre total de séances, dépassant les 70-75% cumulés.

-Atteinte de 100% : La courbe monte progressivement pour atteindre 100% à la dernière catégorie (70+ ans), ce qui est attendu pour une courbe cumulative.

le graphique montre une participation décroissante aux séances avec l'âge, et les tranches d'âge 30-59 ans sont les principaux contributeurs au nombre total de séances.

Cette diminution est probablement liée à :

- Une tolérance réduite aux traitements intensifs chez les patientes âgées,
- La présence accrue de comorbidités,

- Des ajustements prudents des protocoles par les cliniciens,
- Des modifications pharmacocinétiques liées à l'âge affectant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments.

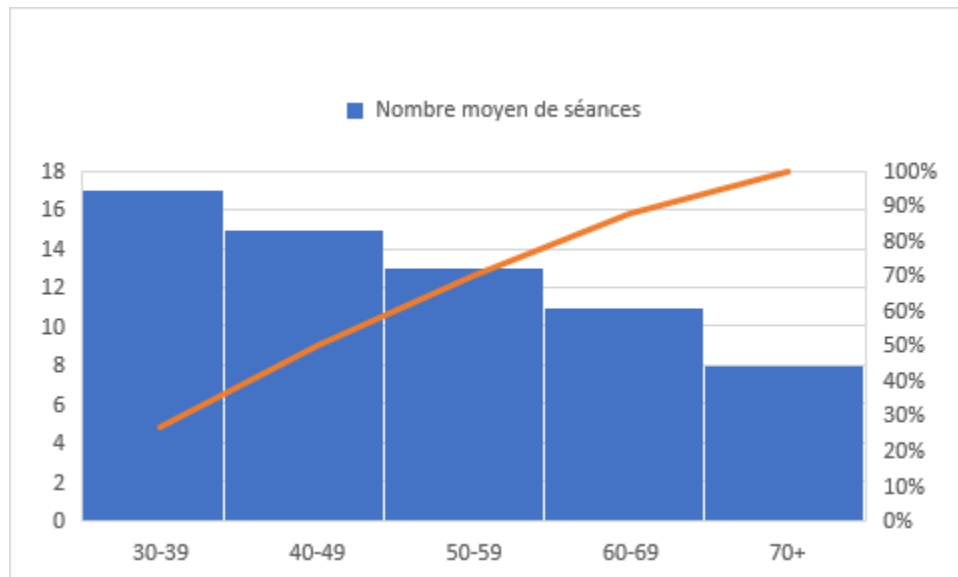


Figure : Répartition du nombre moyen de séances par tranche d'âge

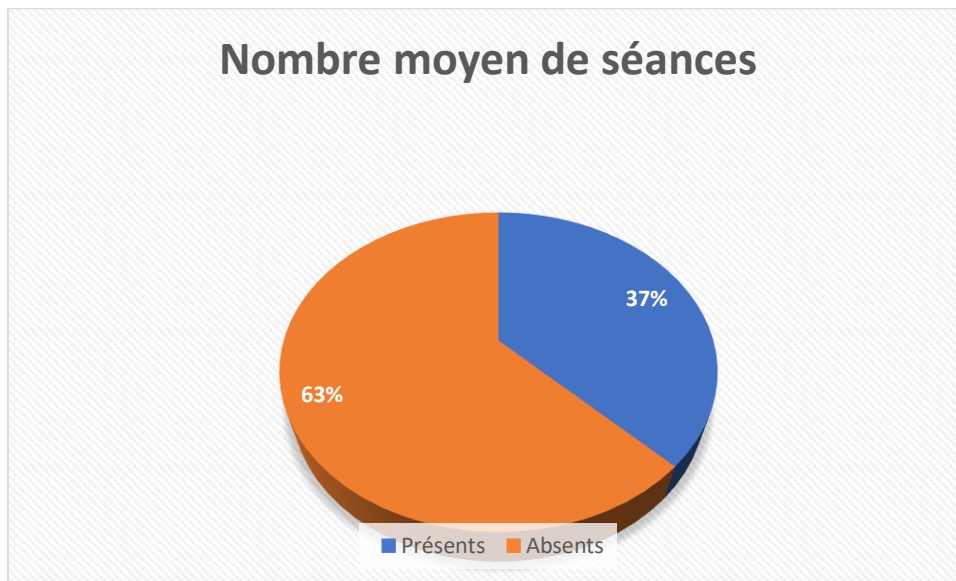
II.2. Effet des antécédents médicaux sur le nombre moyen de séances

Ce graphique 2 présente la comparaison du nombre moyen de séances de traitement selon la présence ou l'absence d'antécédents médicaux (HTA, diabète, cancer familial, etc.). Les patientes avec des antécédents médicaux importants semblent recevoir un nombre moyen de séances inférieur, ce qui peut s'expliquer par des modifications dans la pharmacocinétique des médicaments, une tolérance réduite ou un ajustement du protocole thérapeutique.

Les patientes ayant des antécédents médicaux reçoivent en moyenne moins de séances (9de pourcentage de 37 %).

Celles sans antécédents médicaux bénéficient d'un plus grand nombre de séances (15de pourcentage de 63 %).

Cette différence significative suggère que la présence d'antécédents médicaux influence le déroulement et la durée des protocoles thérapeutiques.



Graphique 2 : Effet des antécédents médicaux sur le nombre moyen de séances

II.3. Analyse de la Distribution des Patientes Selon les Antécédents Familiaux et Implications Pharmacocinétique

Le graphique 3 illustre la répartition des patientes en fonction de la présence ou non d'antécédents familiaux de cancer du sein ou autres cancers (mère, sœur, tante, etc.). Cette donnée est essentielle pour évaluer les facteurs génétiques pouvant influencer la sensibilité au traitement, les réponses pharmacocinétiques et les risques de rechute

A. Avec antécédents familiaux : Patientes ayant au moins un membre de la famille (mère, sœur, tante, cousine) atteint de cancer, majoritairement du sein.

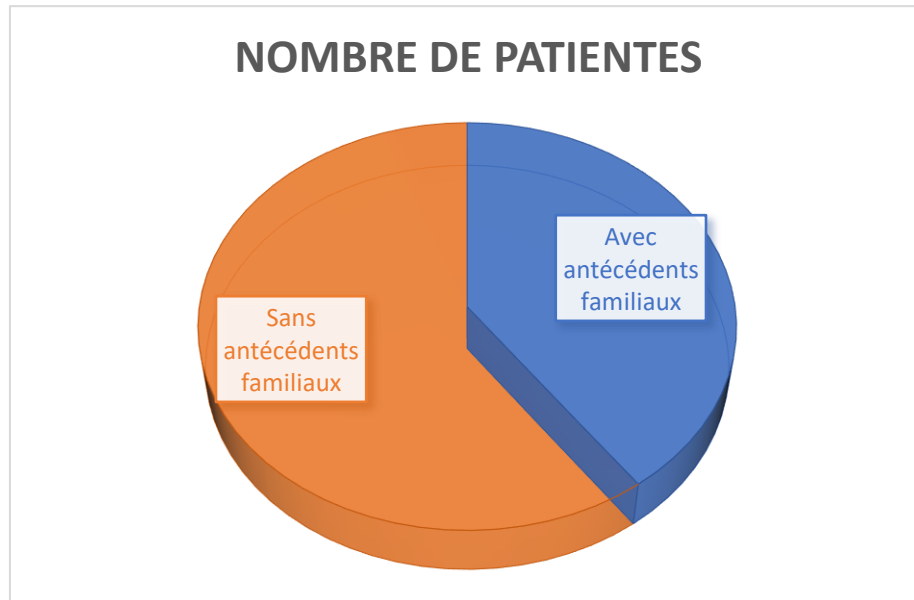
B. Sans antécédents familiaux : Patientes sans histoire familiale connue de cancer.

Le graphe 3 indique clairement qu'il y a plus de patientes sans antécédents familiaux de cancer (36 patientes, soit 60%) que de patientes avec antécédents familiaux (24 patientes, soit 40%).

Le diagramme circulaire représente visuellement cette répartition. La plus grande portion orange, étiquetée "Sans antécédents familiaux", confirme que la majorité des patientes de l'étude n'ont pas d'histoire familiale connue de cancer. La portion bleue, plus petite, représente les patientes avec antécédents

Sur un total de 60 patientes incluses dans l'étude, 24 (40 %) présentent des antécédents familiaux de cancer, principalement du sein. Les 36 autres patientes (60 %) ne rapportent pas d'antécédents familiaux connus. Les antécédents familiaux identifiés incluent

des cas chez la mère, la sœur, la tante ou d'autres proches, ce qui suggère une possible prédisposition génétique à certaines pathologies, notamment les cancers.



Graphique 3 : Analyse de la Distribution des Patientes Selon les Antécédents Familiaux et Implications Pharmacocinétiques

III. Discussion

III.1. Graphique 1

A. Influence de l'âge sur le protocole thérapeutique

La réduction du nombre moyen de séances chez les patientes plus âgées peut s'expliquer par plusieurs facteurs cliniques et pharmacologiques :

- **Tolérance réduite aux traitements** : Avec l'âge, la capacité à tolérer des traitements intensifs, comme la chimiothérapie, diminue en raison de la fragilité physiologique accrue.
- **Comorbidités fréquentes** : Les patientes âgées présentent souvent plusieurs comorbidités (cardiovasculaires, métaboliques, rénales), ce qui peut limiter la possibilité de suivre un protocole complet.
- **Décision clinique prudente** : Les oncologues adaptent les protocoles pour réduire les risques d'effets secondaires graves, privilégiant souvent des schémas thérapeutiques moins agressifs.

B. Lien avec la pharmacocinétique liée à l'âge

L'âge influence profondément la pharmacocinétique des médicaments utilisés en chimiothérapie, notamment :

- **Absorption** : Bien que souvent moins affectée, des modifications gastro-intestinales peuvent survenir avec l'âge.
- **Distribution** : Chez les personnes âgées, la composition corporelle change (augmentation de la masse grasse, diminution de la masse maigre et de l'eau corporelle totale), ce qui affecte la distribution des médicaments lipophiles et hydrophiles.
- **Métabolisme** : Le métabolisme hépatique des médicaments peut être réduit, surtout pour les voies enzymatiques CYP450, entraînant une diminution de la clairance médicamenteuse.
- **Élimination** : La fonction rénale décline généralement avec l'âge, allongeant la demi-vie des médicaments excrétés par voie urinaire et augmentant le risque de toxicité.

Ces modifications pharmacocinétiques peuvent justifier la diminution du nombre de séances pour éviter l'accumulation toxique des agents chimiothérapeutiques.

C. Implications cliniques

- **Individualisation du traitement** : Les protocoles doivent être adaptés en fonction de l'âge biologique et non seulement chronologique.
- **Suivi rigoureux** : Les patientes âgées nécessitent une surveillance renforcée des effets secondaires et des paramètres pharmacocinétiques (fonction hépatique, rénale).
- **Optimisation des doses** : Des ajustements de doses et d'intervalle entre les séances sont souvent nécessaires pour équilibrer efficacité et tolérance.

III.2. Graphique2

A. Impact des antécédents médicaux sur la prise en charge thérapeutique

Les antécédents médicaux chroniques, notamment l'HTA, le diabète, ou une histoire familiale de pathologies graves, peuvent modifier la stratégie thérapeutique pour plusieurs raisons :

- **Tolérance réduite aux traitements** : Les comorbidités augmentent souvent le risque d'effets secondaires, ce qui peut contraindre à réduire la durée ou l'intensité des traitements.

- **Adaptation des protocoles** : Les cliniciens ajustent souvent les doses ou la fréquence des séances pour minimiser les risques, notamment en présence de maladies cardiaques ou métaboliques.
- **Surveillance accrue** : Des complications liées aux antécédents peuvent entraîner des interruptions ou une limitation du nombre total de séances.

B. Lien avec la pharmacocinétique

Les antécédents médicaux influent directement sur la pharmacocinétique des médicaments utilisés, par les mécanismes suivants :

- **Absorption** : Certaines pathologies digestives ou métaboliques peuvent altérer l'absorption des médicaments, modifiant leur biodisponibilité.
- **Métabolisme** : Les fonctions hépatique et rénale, souvent compromises en cas de comorbidités comme le diabète ou l'HTA, peuvent réduire ou augmenter le métabolisme des médicaments, impactant leur concentration plasmatique.
- **Distribution** : Les modifications du volume plasmatique et des protéines plasmatiques en cas de maladies chroniques influencent la distribution des médicaments.
- **Élimination** : Une insuffisance rénale ou hépatique liée aux antécédents médicaux peut prolonger la demi-vie des médicaments, augmentant ainsi le risque d'accumulation et de toxicité.

Cette altération pharmacocinétique nécessite une individualisation rigoureuse des traitements, souvent traduite par un nombre réduit de séances pour limiter les effets indésirables tout en conservant une efficacité thérapeutique acceptable.

III.3. Graphique3

A. Importance des antécédents familiaux

La présence d'antécédents familiaux de cancer est un facteur majeur à considérer dans la gestion thérapeutique. Elle peut influencer :

- **Le choix du traitement médicamenteux** : Certaines prédispositions génétiques, notamment dans les gènes BRCA1/BRCA2, peuvent affecter la réponse aux traitements anticancéreux comme les inhibiteurs de PARP ou les chimiothérapies spécifiques.
- **Le suivi pharmacocinétique** : Les variations génétiques peuvent altérer la pharmacocinétique des médicaments, notamment la métabolisation, la distribution, et l'élimination. Par exemple, des polymorphismes dans des enzymes du cytochrome P450 peuvent modifier la clairance de certains agents cytotoxiques.

B. Implications pharmacocinétiques

La pharmacocinétique, c'est-à-dire l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments, peut être modulée par des facteurs génétiques liés aux antécédents familiaux :

- **Métabolisme hépatique** : Des variantes génétiques peuvent influencer l'activité des enzymes métaboliques, conduisant à une augmentation ou une diminution de la concentration plasmatique des médicaments. Cela impacte la dose efficace et le risque de toxicité.
- **Distribution tissulaire** : Des différences dans les protéines de transport peuvent modifier la distribution des médicaments dans les tissus cibles, affectant ainsi leur efficacité.
- **Élimination** : La fonction rénale ou hépatique peut être influencée par des comorbidités héréditaires, modifiant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.

C. Relation avec le nombre de séances

On observe dans l'étude que les patientes avec antécédents familiaux ont un nombre de séances de traitement souvent différent, ce qui peut refléter :

- Une adaptation du protocole thérapeutique en fonction de la tolérance médicamenteuse et de la réponse clinique.
- Un suivi plus rigoureux et prolongé chez les patientes à risque génétique élevé.

IV. Conclusion

La diminution du nombre moyen de séances de chimiothérapie avec l'âge reflète une adaptation des traitements face à la fragilité et aux altérations pharmacocinétiques chez les patientes âgées. La prise en compte de ces paramètres est essentielle pour optimiser la sécurité et l'efficacité des protocoles thérapeutiques.

La présence d'antécédents médicaux significatifs influence notablement la durée et la fréquence des séances de traitement. Cette observation est étroitement liée à des modifications pharmacocinétiques qui nécessitent des ajustements thérapeutiques prudents. La personnalisation du traitement selon le profil médical de la patiente est ainsi essentielle pour optimiser les résultats cliniques tout en garantissant la sécurité.

La prise en compte des antécédents familiaux est essentielle dans la personnalisation des traitements médicamenteux. Elle permet d'adapter la pharmacocinétique des médicaments, d'optimiser la dose, et d'ajuster le nombre de séances thérapeutiques pour maximiser l'efficacité tout en minimisant les effets indésirables. Cette approche individualisée

contribue à une meilleure prise en charge clinique et à une amélioration du pronostic chez les patientes.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Le cancer du sein constitue un enjeu thérapeutique majeur, en particulier dans les contextes où les ressources sont limitées et où les protocoles doivent être adaptés aux spécificités des patientes. Cette étude a mis en évidence l'impact significatif de certains facteurs cliniques notamment l'âge, les comorbidités telles que l'hypertension artérielle et le diabète, ainsi que les antécédents familiaux sur la prise en charge chimiothérapeutique. La diminution du nombre moyen de séances chez les patientes âgées ou présentant des pathologies chroniques s'explique, en grande partie, par les altérations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui accompagnent ces conditions (**Turnheim, 2003 ; Kale et al., 2019**).

Ces résultats soulignent l'importance d'une individualisation rigoureuse des traitements. Adapter la stratégie thérapeutique en tenant compte de l'état physiologique, des antécédents médicaux et du contexte familial permet non seulement de mieux tolérer les traitements, mais également d'en optimiser l'efficacité. La médecine personnalisée n'est donc plus une option, mais une nécessité, notamment en oncologie, où les marges de manœuvre sont étroites entre efficacité et toxicité.

Toutefois, les limites de cette étude, notamment l'absence d'analyse pharmacogénétique et pharmacocinétique directe, invitent à aller plus loin. Il est probable qu'une part importante de la variabilité interindividuelle observée soit liée à des différences génétiques dans le métabolisme des médicaments, en particulier au niveau des enzymes du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6) et d'autres acteurs comme UGT1A1 ou ABCB1, qui influencent l'absorption, la distribution et l'élimination des agents cytotoxiques (**Minotti et al., 2004 ; Sladek, 2003**).

Ainsi, nous recommandons la mise en œuvre d'une **étude pharmacocinétique et pharmacogénétique prospective** chez les patientes atteintes de cancer du sein. Cette étude devrait viser à :

- Identifier les polymorphismes génétiques associés à une variation de la réponse ou de la tolérance aux agents chimiothérapeutiques ;
- Corréler ces profils génétiques aux données cliniques, biologiques et thérapeutiques (nombre de cycles, toxicité, efficacité) ;

Conclusion générale

- Élaborer des schémas de traitement personnalisés, basés sur le profil pharmacogénétique de chaque patiente, pour améliorer les résultats cliniques tout en réduisant les effets indésirables.

Une telle démarche permettrait de faire évoluer la pratique vers une **oncologie de précision**, en apportant des réponses concrètes aux défis posés par la variabilité interindividuelle en chimiothérapie. Intégrer la génétique et la pharmacocinétique à la prise en charge clinique représente une perspective prometteuse pour améliorer à la fois la qualité de vie et le pronostic des patientes atteintes de cancer du sein.

Résumé (Français)

Le cancer du sein est la première cause chez la femme. Cette étude rétrospective a porté sur un échantillon de 64 patientes âgées de 30 à 70 ans, suivies dans un centre d'oncologie et traitées par chimiothérapie. L'objectif était d'évaluer l'impact de facteurs cliniques tels que l'âge, les antécédents médicaux et familiaux sur le nombre de séances de chimiothérapie reçues. L'âge moyen des patientes était de $48,6 \pm 10,5$ ans. La moyenne globale de séances était de 14,5, avec des extrêmes allant de 5 à 40 séances. Les patientes de plus de 60 ans ont reçu en moyenne 11 séances ($p < 0,05$), contre 17 pour la tranche des 30–39 ans. Les patientes avec des antécédents médicaux (HTA, diabète) ont reçu en moyenne 9 séances, contre 15 séances pour celles sans antécédents ($p < 0,01$). Ces différences s'expliquent notamment par les modifications pharmacocinétiques liées à l'âge et aux comorbidités. Il est recommandé de compléter ces données par des études pharmacogénétiques pour mieux adapter les traitements au profil biologique de chaque patiente.

Mots-clés : Cancer du sein, chimiothérapie, âge, comorbidités, séances, pharmacocinétique, pharmacogénétique.

Abstract (English)

Breast cancer remains the leading cancer among women. This retrospective study included 64 female patients aged 30 to 70 years, treated with chemotherapy in a specialized oncology center. The objective was to evaluate the influence of clinical factors such as age, medical history, and family history on the number of chemotherapy sessions received. The mean age was 48.6 ± 10.5 years. The overall mean number of sessions was 14.5, ranging from 5 to 40. Patients over 60 received significantly fewer sessions (mean = 11, $p < 0.05$) compared to the 30–39 age group (mean = 17). Those with medical comorbidities (hypertension, diabetes) received an average of 9 sessions, versus 15 for patients without ($p < 0.01$). These variations are likely due to age- and disease-related changes in pharmacokinetics. Further pharmacogenetic studies are recommended to tailor treatments more precisely to each patient's biological profile.

Keywords: Breast cancer, chemotherapy, age, comorbidities, sessions, pharmacokinetics, pharmacogenetics.

ملخص

(Arabe)

يُعتبر سرطان الثدي السبب الأول لدى النساء. شملت هذه الدراسة الاسترجاعية 64 مريضة تتراوح أعمارهن بين 30 و70 سنة، خضعن للعلاج الكيميائي في مركز أورام متخصص. هدف الدراسة هو تقييم تأثير العمر، التاريخ الطبي، والتاريخ العائلي على عدد جلسات العلاج الكيميائي. كان متوسط العمر 48.6 ± 10.5 سنة، ومتوسط عدد الجلسات 14.5، بمدى من 5 إلى 40 جلسة. المريضات فوق سن 60 تلقين في المتوسط 11 جلسة ، مقابل 17 جلسة للفئة العمرية 30-39 سنة. كما أن المريضات المصابات بأمراض مزمنة (ارتفاع $p < 0.05$) ، تعكس ($p < 0.01$) الضغط، السكري) تلقين 9 جلسات في المتوسط، مقابل 15 جلسة للواتي لا يعانين من أمراض هذه الفروقات التأثيرات الفارماكوكينتيكية المرتبطة بالعمر والأمراض المزمنة. نوصي بإجراء دراسات دوائية-جينية لتكييف العلاج حسب الخصائص البيولوجية لكل مريضة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، العلاج الكيميائي، العمر، الأمراض المزمنة، عدد الجلسات، الحرائك الدوائية، علم الوراثة الدوائي.

Liste de référence :

- al., H. e. (2008). Le polymorphisme GSTT1-null et le risque de cancer.
- Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, Feillel V, MouretReynier MA, Dauplat J, Chollet P. ScarffBloomRichardson (SBR) grading: A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol.* 2002; 20: 791-796
- André F et al., *NEJM*, 2019 ; Amstutz U et al., *Clin Pharmacol Ther*, 2018].
- Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 109-119
- Cohen-Haguenaer O. Prédisposition héréditaire au cancer du sein (1). *Med SCI (Paris).* 2019; 35, 2: 138-151.
- Currie, G. M. (2018). *Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics.* .
- Démarre à l'issue de la radiothérapie. (Senkus E, 2013)
- DeSantis CA, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer Treatment and Survivorship Statistics. 2014. *CA CANCER J CLIN.* 2014; 64: 2523271
- Gaedigk, A. e. (2017). The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype.
- Gavrilova, S.I., et al. (2017). Impact of comorbidities on drug metabolism and efficacy in cancer patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(9), 1041-1053. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2287-4>
- Goetz MP et al., *JNCI*, 2005 ; Schroth et al., *JAMA*, 2009].
- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol.* 20 déc 2005;23(36):9312-8.
- Goldstein, J. A. (2002). CYP2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data.

- Guengerich FP. Cytochrome P450 enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(6):651-662.
doi:10.1517/17425255.4.6.651
- Hayes, J. D. (2005). Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.*
- Innocenti F et al., *Clin Pharmacol Ther*, 2004].
- Kale, M., et al. (2019). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chemotherapy in the elderly: Clinical implications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 139, 103-109.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.04.003>
- Kuchenbecker KB, et al. (2017). *Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.* *JAMA*; 317(23): 2402–2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
- Leone M. Implication des mutations germinales des gènes BRCA1 et BRCA2 dans la survenue du cancer du sein précoce. Mémoire pour l'obtention du diplôme de l'École Pratique des Hautes Études. Lyon 2006
- Miki Y, Swensen L, Shattuck-Eidens D & al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 266: 66-71.
- Minotti, G., et al. (2004). Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*, 56(2), 185-229. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6>
- National Cancer Institute (NCI). *Breast Cancer – Patient Version.*<https://www.cancer.gov/types/breast>
- NCBI NAT1. (S.d.). Récupéré sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9>
- NCBI NAT2. (S.d.). Récupéré sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10>
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer, Version 2024.
→ Utilisées pour la prise en charge clinique actuelle selon les sous-types moléculaires.

- Organisation mondiale de la santé (OMS). *Cancer du sein*.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- Perou, et al. (2000). *Molecular portraits of human breast tumours*. *Nature*, 406(6797), 747–752.
→ C'est l'étude fondatrice qui a identifié les premiers sous-types moléculaires du cancer du sein.
- Pharmacotherapeutica. (1999). Le cytochrome P450 : rôle dans le métabolisme médicamenteux et variabilité interindividuelle. *Pharmacotherapeutica*. (1999).
- PharmGKB. (S.d.). Récupéré sur (<https://www.pharmgkb.org/gene/PA296>)
- Référence de 2chap
- Relling, M. V. (2001). Pharmacogenetics of drug metabolism. *Nature Reviews Drug Discovery*.
- Rowinsky, E.K., & Donehower, R.C. (1995). Paclitaxel (taxol). *The New England Journal of Medicine*, 332(15), 1004-1014.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199504133321506>
- Rowland, M. &. (2011). *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications* (4th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Scott, S. A. (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy.
- Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 1: 1317
- Sladek, N.E. (2003). The metabolism of cyclophosphamide and ifosfamide. *Current Pharmaceutical Design*, 9(8), 643-658.
<https://doi.org/10.2174/1381612033454517>
- Sung H, et al. (2021). *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*; 71(3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

- Tagvitian S, Simard J, Rommens J & al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet.* 1996; 12: 333- 337
- Tompkins, L. M. (2007). Mechanisms of cytochrome P450 induction. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. Récupéré sur <https://doi.org/10.1002/jbt.20176>
- Turnheim, K. (2003). When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*, 38(8), 843-853. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(03\)00130-6](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(03)00130-6)
- Waller, D. G. (2021). Chapter 2 - Pharmacokinetics. in *Medical Pharmacology and Therapeutics E-Book*.
- Whirl-Carrillo, M. e. (2017). Gaedigk, A., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Klein, T. E., & Leeder, J. S. (2017). Pharmacogenetics and the CYP450 enzymes: clinical implications. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(4), 483–486.
- Zanger, U. M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*. Récupéré sur <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.0>

Master 2- Biologie Moléculaire et Génétique Année universitaire : 2024-2025	Présenté et soutenu par :Messai Hadil Rayen
Analyse statistique du polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme des médicaments	
Mémoire pour l'obtention du Diplôme de Master Académique en Biologie Moléculaire et Génétique.	
<p>Résumé</p> <p>Le cancer du sein est la première cause de cancer chez la femme. Cette étude rétrospective a porté sur un échantillon de 64 patientes âgées de 30 à 70 ans, suivies dans un centre d'oncologie et traitées par chimiothérapie. L'objectif était d'évaluer l'impact de facteurs cliniques tels que l'âge, les antécédents médicaux et familiaux sur le nombre de séances de chimiothérapie reçues. L'âge moyen des patientes était de $48,6 \pm 10,5$ ans. La moyenne globale de séances était de 14,5, avec des extrêmes allant de 5 à 40 séances. Les patientes de plus de 60 ans ont reçu en moyenne 11 séances ($p < 0,05$), contre 17 pour la tranche des 30–39 ans. Les patientes avec des antécédents médicaux (HTA, diabète) ont reçu en moyenne 9 séances, contre 15 séances pour celles sans antécédents ($p < 0,01$). Ces différences s'expliquent notamment par les modifications pharmacocinétiques liées à l'âge et aux comorbidités. Il est recommandé de compléter ces données par des études pharmacogénétiques pour mieux adapter les traitements au profil biologique de chaque patiente.</p>	
Mots clés : Cancer du sein, chimiothérapie, âge, comorbidités, séances, pharmacocinétique, pharmacogénétique	
Encadreur : Dr. BADIS Zakaria, Co-encadreur : Dr. Halimi Imane	