

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
*Université A. MIRA – Bejaia*

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*  
*Département des Sciences Biologiques de*  
*L'Environnement - Spécialité : Biologie Animale*



Réf : .....

*Mémoire de Fin de Cycle*  
*En vue de l'obtention du diplôme de*  
**MASTER**

**Thème**

***L'impact des molécules anticancéreuses sur le spermatozoïde humain***

Présenté par :

**ABERBOUR Assia et BELKACEMI Hanane**

Soutenu le : **22 Septembre 2020**

Devant le jury :

Mr : AYAD Abdelhanine **Président**

Mr : IGUER OUADA Mokrane **Encadreur**

Mr : NAIT MOULOUD Mohamad **Examineur**

Année universitaire : **2019/ 2020**

## **Remerciements :**

**Nous remercions Dieu Tout Puissant de nous avoir donné la foi, la volonté, la patience ainsi que la confiance afin de mener ce travail à terme.**

### **A Monsieur le professeur *IGUER-OUADA MOKRANE* :**

- ✓ Pour avoir aimablement accepté de nous encadrer.

Pour votre enseignement et le partage de vos connaissances durant toutes nos années d'études en biologie.

- ✓ Pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail, pour votre disponibilité, votre aide et

vos conseils qui ont permis son aboutissement.

- ✓ Soyez assurée de notre profonde reconnaissance et veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

Sincères remerciements.

### **A Monsieur le professeur *AYAD Abdelhanine* :**

- ✓ Pour avoir aimablement accepté de présider ce jury

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect et remerciements.

### **A Monsieur *NAIT Mouloud* :**

- ✓ Pour avoir aimablement accepté d'examiner ce travail

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect et remerciements.

### **A Monsieur *Bournine* et Madame *Bournine* :**

- ✓ Pour l'intérêt dont vous avez témoigné pour ce travail
- ✓ Pour vos conseils et aides qui ont permis son aboutissement

Soyez assurés de nos profondes reconnaissances et respect

**Sincères remerciements à tous**

## ***Dédicace***

*Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui ont toujours voulu que je sois la meilleure,*

***A mes parents uniques, vava d yemma***

*Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.*

*Que Dieu vous garde très longtemps pour nous et en meilleure santé.*

*Merci infiniment . . . . .*

***A mes chères sœurs,***

- ✓ ***Zohra***, en souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleures et les plus agréables moments.
- ✓ ***Ma petite sœur Leticia***, pour toute l'ambiance dont tu nous entoures, pour ta spontanéité et ton talon chaleureux.

*Je vous aime*

***A mon chère Aissam:***

*Pour ta présence, ton soutien, encouragement à chaque fois que j'aurai besoin et les merveilles moments.*

*Merci pour tous*

***A toute ma famille:*** oncles et tantes, cousins et cousines, grands et petits

*C'est l'honneur pour moi de naître et grandir parmi vous.*

***A ma binôme Assia:*** sans quelle ce travail n'aurait pas été possible.

***A chère copine : Dr. Boudaa Naima,*** pour ton agréable accompagné, tous tes efforts et tes conseils.

*Je te remercie énormément*

***A Dyhia:*** pour ton amitié sincère et fidèle, sans qui la vie n'aurait pas la même saveur.

***A mon seul et unique ami Ali:*** pour ton amitié sincère et fidèle, qui me souhaitent toujours le bonheur dans ma vie.

*Bonne continuation dans votre vie*

***A toutes mes amies:*** Messaad, Louiza, Houda, Nawel, Lynda, Cherifa, Fatima. . . . . Pour nos bons moments.

***Hanane***

## ***Dédicace***

*Avec l'expression de mes reconnaissances, Je dédie ce Modest travail :*

***A ma famille:*** *qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui*

***A la mémoire de mon très cher père*** *{paix à son âme}, sans l'affection et l'abnégation du quel je ne serais pas allé si loin.*

***Pour ma Mère :***

*Pour son soutien sans faille, pour son amour, et tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils.*

*Pour son assistance et sa présence dans ma vie autant que maman et papa.*

*Pour avoir toujours cru en moi et qui a toujours supporter mes cours de biologie.*

*Pour m'avoir encouragée dans cette voie qui aboutit ce jour.*

*Un immense merci pour votre amour.*

***A mes grands-parents:***

*Vous avez suivi avec intérêt mes années d'étude.*

*Merci pour votre accompagnement et vos encouragements.*

*Je tiens fort à vous.*

***Pour mes frères*** *(Mohand ; Idris ; Massinissa ; Takfarinasse ; Juba ; Jugurtha et Abderrahmane)*

*qui m'ont toujours soutenue au lieu et place de mon père trop tôt disparu.*

*En particulier à **Juba** qui a mis ces projets de cote pour me permettre de réaliser mon rêve.*

***A Hayat et Chahinase*** *pour leurs affections et leurs encouragements un immense merci pour vous mes chères sœurs.*

***A mon binôme Hanane:*** *sans elle ce travail n'aurait pas été possible.*

***A mes amis*** *Sarah et Sonia ainsi que Chawki et Ali qui m'ont toujours soutenue.*

***A tous mes Enseignants en biologie toutes années confondues.***

***Assia***

## Table de matière

Remerciements

Dédicace

Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Résumé.....   | 1  |
| Introduction.....   | 2  |
| <b>PREMIERE PARTIE : Le cancer</b>  |    |
| <b>1. Physiopathologie du cancer</b> .....  | 4  |
| 1. 1 La cellule cancéreuse .....  | 4  |
| 1.1.1 Fonctionnement normal de la cellule : le cycle cellulaire et l'apoptose.....            | 4  |
| 1.1.2 Dysfonctionnement de la cellule : apparition de la cellule cancéreuse .....             | 5  |
| 1.1.3 La biologie du cancer .....   | 5  |
| <b>2. La cancérogenèse et le développement métastatiques</b> .....                            | 6  |
| 2.1 La cancérogenèse.....   | 6  |
| 2.2 Les métastase .....   | 6  |
| 2.2.1 Définition.....   | 6  |
| 2.2.2 L'origine et la nature des métastases.....  | 6  |
| <b>3. Types du Cancer</b> .....   | 7  |
| <b>DEUXIEME PARTIE : Le traitement médicamenteux : la chimiothérapie</b>                      |    |
| Cytotoxique .....   | 9  |
| <b>1. La présentation générale de la chimiothérapie</b> .....                                 | 9  |
| 1.1 L'historique.....   | 9  |
| 1.2 Les principes généraux de la chimiothérapie.....  | 9  |
| <b>2. Les différentes classes des molécules anticancéreuses :</b> .....                       | 10 |
| <b>TROISIEME PARTIE : L'impact de la chimiothérapie sur la fertilité</b> .....                | 19 |
| <b>1. L'impact de la chimiothérapie sur la fertilité</b> .....                                | 19 |
| 1.1L'impact de la chimiothérapie sur les gonades.....   | 20 |
| 1.2 L'impact de la chimiothérapie sur la spermatogenèse.....                                  | 20 |
| 1.3 L'impact de la chimiothérapie sur la qualité du sperme.....                               | 21 |
| <b>2. Les classes des anticancéreux altérant la fertilité et leur degré de toxicité</b> ..... | 21 |

|                  |    |
|------------------|----|
| Conclusion ..... | 22 |
| Référence.....   | 24 |

## Résumé

L'amélioration significative des traitements contre le cancer a permis d'allonger la vie des survivants et de renforcer les attentes en matière de qualité de vie tout en minimisant la toxicité à long terme. L'infertilité et le dysfonctionnement gonadique sont des effets indésirables des traitements anticancéreux ou peuvent être liés à des tumeurs spécifiques. Chez les femmes ayant survécu à un cancer, l'insuffisance ovarienne prématurée est fréquente après les traitements antinéoplasiques, ce qui entraîne l'infertilité et d'autres morbidités liées à une carence en œstrogènes, comme l'ostéoporose. Chez les hommes survivants d'un cancer, l'infertilité et une azoospermie persistante sont des effets indésirables à long terme plus fréquents que l'hypogonadisme, car les cellules germinales sont plus sensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie que les cellules de Leydig. La toxicité gonadique et la perturbation des fonctions de reproduction seront plus efficacement prévenues et traitées si elles sont abordées avant le début du traitement. Cette étude se concentre sur ces questions chez les jeunes survivants du cancer en âge de procréer pour lesquels des méthodes de protection ou de restauration de la fonction endocrinienne et de la fertilité doivent être envisagées.

**Mots Clés :** Cancer ; Chimiothérapie ; Fertilité.

## Introduction

Les patients atteints de cancer sont souvent confrontés à des problèmes de santé secondaires découlant du cancer et de son traitement. Ces derniers peuvent avoir un impact sur leur qualité de vie. Les patients atteints de cancers ont maintenant une espérance de vie plus longue grâce à l'amélioration des modalités de traitement comme la chimiothérapie cytotoxique [1].

La chimiothérapie a été développée au début du XX<sup>ème</sup> siècle, dans les années 1940. Ces médicaments cytotoxiques ont pour but d'interférer avec le fonctionnement cellulaire aboutissant à la mort des cellules cancéreuses. Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse, par voie orale, par voie cutanée ou sous cutanée.

La chimiothérapie est coordonnée en cycles ou cures répétés, séparés les uns des autres par un intervalle libre de tout traitement de 2 à 4 semaines, selon les protocoles de soins. La durée totale moyenne d'une chimiothérapie est généralement de 3 à 6 mois [2,3].

Les anticancéreux affectent la fertilité et le dysfonctionnement des gonades. La persistance de l'infertilité et l'azoospermie par l'affection de l'hypogonadisme due à l'altération des cellules germinales qui sont plus sensibles à chimiothérapie. La spermatogenèse affectée par un traitement anticancéreux perturbe ainsi la fonction sexuelle.

Les effets du traitement du cancer sur l'architecture des testicules varient en fonction de l'âge et le statut pubertaire du patient. Les données disponibles aujourd'hui permettent de comprendre beaucoup des mécanismes physiopathologiques par lesquels la fonction de reproduction est affectée aussi bien en relation avec des cancers spécifiques mais aussi en relation avec les effets secondaires des différentes molécules anticancéreuses. Cependant un volet reste encore peu exploré concernant l'effet direct de ces molécules sur le spermatozoïde mature indépendamment des actions sur l'axe hormonal et des effets sur la spermatogenèse. Justement l'objectif initial du présent travail était d'exposer des spermatozoïdes humains à

différentes molécules anticancéreuses et d'étudier l'effet sur leur mobilité et leur statut antioxydant. Cependant, avec le contexte sanitaire qu'a connu le pays, nous nous sommes contentés d'une revue de la littérature relative à la maladie cancéreuse et aux molécules anticancéreuses en relation avec les problèmes de fertilité qu'elles occasionnent.

# PREMIERE PARTIE : Le cancer

## 1) La Physiologie du cancer :

---

Le cancer est une maladie ou un ensemble de maladies détournâtes et effrayantes qui ont affligé les êtres vivants depuis 200 millions d'années. Contrairement aux autres maladies infectieuses, parasitaires le cancer n'est pas principalement causé par une entité étrangère à nos corps. Ses agents destructifs sont des cellules humaines qui ont en quelques sortes échappées, recrutées et, dans une certaine mesure, transformées en organismes pathologiques ou éléments constitutifs des tumeurs. Il résulte d'une multiplication cellulaire associant l'invasion et les métastases [4]

### 1.1 La cellule cancéreuse :

#### 1.1.1 : Le fonctionnement normal de la cellule : le cycle cellulaire et l'apoptose :

L'organisme est constitué d'environ 100000 milliards de cellules qui se développent et remplissent leurs fonctions puis meurent de façon programmée.

La vie d'une cellule est délimitée par deux mécanismes :

- Le cycle cellulaire qui conduit aux fabrications des cellules
- La mort cellulaire programmée : Apoptose : destructions des cellules vieilles ou abimées et altérées.

#### Le cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire est composé de plusieurs phases de croissance par lesquels une cellule mère donne naissance à une cellule fille identique. Ce processus de division est conçu pour répondre à divers besoins chez les mammifères à partir de simples multiplications cellulaires (régénération de l'épithélium cutané, des cellules de la muqueuse digestives ...) aux processus les plus complexes du corps (la reproduction, l'embryogenèse, ...)

Au cours de ce cycle, ils interviennent plusieurs points de contrôles et de régulation dans le but de réparer des dommages qui touchent les cellules normales durant le processus de division cellulaire.

#### **Les phases des cycles cellulaires :**

- La phase du repos G0
- La première phase de croissance G1 (growth 1)
- La phase de synthèse ou de réplication d'ADN appelée la phase S (synthèse).
- La deuxième phase de croissance G2 (growth 2)
- Une phase de division cellulaire appelée : phase M (mitose)

#### **1.1.2 Le dysfonctionnement cellulaire : apparition des cellules cancéreuses :**

Les points de contrôles sont programmés lors des différentes phases du cycle cellulaires. Ainsi la régulation progressive du cycle dont l'objectif est de vérifier si le déroulement de la division cellulaire se déroule normalement. Dans le cas de présence d'anomalies, la cellule peut corriger ses erreurs ou bien s'autodétruire par le phénomène d'apoptoses. Si les erreurs ne sont pas repérées, les cellules anormales s'accumulent au fur et à mesure des divisions et sont à l'origine du cancer ; Elles sont appelées cellules cancéreuses ou tumorales.

#### **1.1.3 La biologie du cancer :**

La biologie du cancer est un phénomène complexe présentant des aspects multiples et interdépendant [1]. Des études récentes montrent que la biologie du cancer serait en fait plus complexe en raison d'identification et l'implication des cellules souches sous plusieurs formes de cancer ou dans les conditions normales. Ces cellules souches ne sont pas incapables uniquement pour se multiplier mais aussi pour se différencier en de multiples types de tissus, contribuant aussi à la genèse et la réparation des viscères. Dans le cas du cancer ces cellules contribuent aussi à la fois à l'exacerbation de la division et à la genèse de multiples et différentes lignées cellulaires au sein d'une tumeur maligne.

## **2. La cancérogenèse et le développement métastatiques**

Le cancer est une multiplication cellulaire non contrôlée, associant les invasions et les métastases.

### **2.1. La cancérogenèse :**

La cancérogenèse est un évènement conçu pour soutenir la prolifération du cancer. Elle a été qualifiée au niveau cellulaire et moléculaire en tant qu'un évènement précurseur conduisant à une division cellulaire incontrôlée générant initialement une tumeur primitive et des invasions locales primaires (dus à la migration des cellules) ainsi que des métastases.

Cette prolifération inadéquate serait causée soit par des mutations des gènes responsables de la division cellulaire (mutation somatique) ou des cellules dont l'ADN ne change pas mais présentant une expression altérée du gène.

### **2.2. Les métastase :**

#### **2.2.1 Définition :**

Les métastases restent la cause de 90 % des décès dus aux tumeurs solides. Elles se produisent lorsque des cellules cancéreuses génétiquement instables migrent à un microenvironnement tissulaire qui est éloigné de la tumeur primaire. Ce processus implique à la fois la sélection de traits qui sont avantageux pour les cellules cancéreuses et le recrutement concomitant de traits qui permettent l'invasion par des cellules métastatiques.

#### **2.2.2 L'origine et la nature des métastases :**

Les progrès réalisés permettent de mieux comprendre les origines et la nature des métastases qui résultent de l'interaction des cellules tumorales errantes avec des tissus cibles primitifs. L'extension à distance, discontinue par rapport à la tumeur primitive est une caractéristique majeure du cancer et la principale cause des décès.

Ce développement de la tumeur métastatique nécessite une longue série d'évènements. Ainsi, des cellules cancéreuses d'origines de la tumeur primitive doivent en effets coloniser par les voies sanguines ou lymphatiques de nouveaux organes :

- **Les voies lymphatiques** : conduisent à l'invasion des ganglions lymphatiques drainant les organes ou évoluent les tumeurs
- **Les voies sanguines** : conduisant à l'invasion des organes distants tels que le foie, le cerveau, les poumons [5]. Ceci se passe en trois étapes :
- La délimitation : les cellules tumorales se détachent de la tumeur primitive
- L'invasion : ces cellules de la tumeur primaire entrent dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques via lesquels elles se déplacent vers les futures zones ciblées.
- L'extravasation : les cellules cancéreuses quittent la circulation une fois arrivées à la zone ciblée où elles vont se développer en une tumeur secondaire.

Ces étapes nécessitent l'acquisition de caractéristiques particulières comme :

- ✓ La capacité à dégrader la matrice extracellulaire
- ✓ La motilité et la résistance aux forces de cisaillement rencontré dans la circulation sanguine
- ✓ Echappement au système immunitaire
- ✓ La capacité de survivre (en détournent la circulation sanguine pour se nourrir et proliférer)
- ✓ L'acquisition de la capacité à se proliférer dans un nouvel environnement [6]

### **3) Les types des cancers:**

Il existe différents types de cancer, on cite comme exemple :

- **Le cancer du sein**

Le cancer du sein reste la principale cause de décès par cancer chez les femmes. La chimiothérapie est envisagée pour toutes les femmes atteintes du cancer du sein invasif [7]. Ce traitement peut entraîner des effets secondaires à long termes comme l'aménorrhée, changement associé à la ménopause et l'infertilité [8,9].

- **Le lymphome de Hodgkin :**

Le Lymphome de Hodgkin est un cancer du système lymphatique prévenant des cellules sanguines des lymphocytes. Son incidence est légèrement plus élevée chez les hommes et présente une répartition bimodale par Age. Pour un malade à un stade avancé, une chimiothérapie multimodale est envisagée [10].

# DEUXIEME PARTIE :

## La chimiothérapie

### 1) Présentation générale de la chimiothérapie :

#### 1.1) L'historique :

Partout dans le monde, le nombre de cancer est en constante progression, ce qui entraîne une augmentation spectaculaire des traitements. Ces traitements sont : la chimiothérapie, la radiothérapie, hormonothérapie..., qui peuvent soit être utilisés seul ou associés entre eux [11].

L'utilisation de la chimiothérapie pour traiter le cancer a commencé au début du 20<sup>ème</sup> siècle. C'était grâce aux tentatives de restreindre l'univers de produits chimiques, susceptibles d'affecter la maladie en développant des méthodes pour cibler les produits chimiques à l'aide des tumeurs chez les rongeurs.

Au début des années 1900 le célèbre chimiste allemand Paul Ehrlich a développé un médicament pour traiter les maladies infectieuses. C'était lui qui a inventé le terme de chimiothérapie et il l'a défini comme l'utilisation des produits chimiques pour traiter les maladies. C'est ainsi qu'il fut le pionnier à utiliser le colorant d'aniline, le premier agent alkylant comme traitement contre le cancer [11].

#### 1.2) Les principes généraux de la chimiothérapie :

La chimiothérapie est le traitement le plus efficace dans le traitement du cancer [12]. Les progrès de cette thérapie oncologique au cours des dernières années ont permis l'amélioration de la survie des malades du cancer [13] et la guérison de plus de 80 % des tumeurs cancéreuses [6] en minimisant la toxicité à long terme [14].

En général cette thérapie cytotoxique cible les cellules qui se divisent rapidement en impliquant l'épuisement de pool des cellules en prolifération, en tuant les cellules non seulement au stade de différenciation mais aussi la cellule souches avec en plus l'incapacité des survivantes à se différencier [14]. En conséquence, cette thérapie provoque la mort cellulaire de manière non sélective [15], avec une atteinte aussi bien des cellules tumorales que saines [6]

## **2) Les différentes classes de molécules anticancéreuses :**

- **Les anticancéreux ayant une action directe sur l'ADN et l'ARN et leurs enzymes associées :**

Ces molécules vont agir directement sur l'ADN ou les protéines qui y sont associées en s'incorporant entre les brins d'ADN pour y induire des cassures ou en affectant l'activité d'ADN. Elles sont divisées en 4 catégories : Les Agents Alkylants, les inhibiteurs des topoisomérases I et II, l'anti métabolites ; les agents intercalant.

### **1) Les Agents Alkylants :**

Dans cette classe nous pouvons citer :

- Moutards D'Azote : Melphalon ; Chlorambucil ; Cyclophosphamides ; Isophosphamide....
- Les Nitroués : La Carmustine ; Lomustine....
- Les dérivées de platine : La Cis platine ; Carboplatine ; Oxaliplatine
- Divers autres agents alkylants : Dacarbazine ; Busulfan ; Procarbazine ; Mytomicine....

### **2) Les Anti métabolites :**

Les antis métaboliques comprennent

- Les Anti foliques : Méthotrexate ; Pemetrexed...
- Les Anti puriques : Pentostatine ; Cladribine.
- Les Anti pyrimidines : Cytarabine ; Gemcitabine ; 5-Fluro-Uracil
- 

### 3) Les Inhibiteur des Topo isomérase I

Les inhibiteurs des enzymes topoisomérase I sont

- Irinotecan ; Topotecan

### Les Inhibiteurs des Topoisomérase II :

- L'Etoposide, est celle qui représente topoisomérase II
- 

### 4) Les Agents intercalant :

Cette classe comporte :

- La Doxorubicine ; Dactinomycine ; Epirubicine...

- **Les Agents scindant :**

- La Bleomycine, est la molécule qui appartient à la classe des agents scindant

### 1) Exemples des modes d'Action de certains Anticancéreux :

✓ **La Cyclophosphamide :**

La Cyclophosphamide(CYP) est un médicament de chimiothérapie qui appartient à un groupe de médicaments d'oxazaphosphorine dérivée de moutarde d'azote qui fonctionne comme agent alkyles. Ils sont les 1<sup>ers</sup> agents identifiés ayant une activité clinique contre les tumeurs humaines. Cette molécule anticancéreuse date de 1958, elle reste aujourd'hui l'un des anticancéreux le plus utilisés malgré qu'elle soit hautement active et toxique pour les deux cellules saines et néoplasiques.

Son administration est sous forme inactive et elle devient active et toxique en subissant une oxydation hépatique par des microsomes hépatiques pour former le 4-hydroxycyclophosphamide (4-OHCP) qui se convertie en deux métabolites : L'acroléine (responsable des effets toxique de la Cyclophosphamides) et les moutards phosphoramidée (responsables des effets secondaires indésirables).

La sensibilité des cellules à la CYP est en fonction de sa concentration en thiol cellulaire. Et elle a une sélectivité qui se fait sur l'augmentation de l'activité des phosphoramidée des cellules néoplasiques par rapport aux tissus normaux. La CYP est utilisée dans le traitement des tumeurs testiculaires, des sarcomes des tissus mous et certains types de cancers du poumon.

#### **Information sur les produits pharmaceutiques :**

La CYP présente sous forme de monohydrate soluble dans l'eau ou l'alcool. Elle est commercialement disponible sous forme de comprimés, de poudre qui peut être reconstituée avec l'eau pour les injections intraveineuses ou avec un élixir aromatique pour préparer le liquide oral.

#### ▪ **Pharmacocinétique :**

#### **1-Dosage et voies d'administration :**

Par voie orale à des doses de 100 à 200mg/jour en cas d'utilisation comme immunosuppresseur et traitement de certaines tumeurs malignes. Des doses plus élevées sont généralement administrées par voies IV. Le traitement de nombreuses affections malignes par voies IV à une dose de 600 à 1000mg/m<sup>2</sup> répété toute les 3 à 4 semaines. La toxicité diffère, thrombocytopenie est une problématique lors d'administration avec un bolus IV.

## **2-Absorption :**

Par voie orale elle est bien absorbée avec une concentration maximale après une heure. Une fraction de médicament absorbée et métabolisée lors 1<sup>er</sup> passage dans le foie, ce processus active la CYP de sorte que le médicament reste systématiquement disponible et la biodisponibilité proche de 100%.

## **3-Distribution :**

20% de la CYP se lie aux protéines, sans modification dose-dépendante, cependant, les métabolites sont plus fortement liés aux protéines. Pour les tumeurs cérébrales, le traitement par voie IV à des concentrations maximales sont de 50% de ceux dans le plasma. L'élimination du LCR a eu lieu à un rythme plus lent que celui observé dans le plasma. L'activité alkylante dans le LCR est de 20% de la valeur plasmatique. Les concentrations de CYP dans les ascites, la bile, la salive sont parallèles à ceux trouvés dans le plasma.

## **4-Métabolisme :**

L'étape initiale est l'hydroxylation par des oxydases microsomales hépatiques pour former le 4-OHCP qui existe en équilibre avec Aldéhyde aldophosphamide. Le moutarde phosphamide a une demi-vie de 40 à 50 minutes et subit une hydrolyse spontanée pour former un intermédiaire réactif d'aziridium qui alkyle ensuite rapidement les centres nucléophiles. Le 4-OHCP peut réagir avec le thiol cellulaire pour former les dérivés d'alkylation résistants à la dégradation enzymatique par Aldéhyde déshydrogénase facile au stockage.

## **5-Elimination :**

La clairance corporelle totale moyenne (CL) de la CYP est d'environ 5,4l/h. La clairance non rénale CLNR par le métabolisme hépatique est la voie dominante.

La majorité de la CYP est excrétée par l'urine sous forme de métabolites, dont la carboxyphosphamide dominante. Une faible fraction de drogue est récupérée dans les selles malgré des concentrations biliaires similaires à celle du plasma.

ffffff

- **Transport membranaire :**

La CYP et le 4-OHCP et l'aldophosphamide rentrent et sortent librement de la cellule, tandis que la membrane est relativement imperméable à la moutarde phosphamide qui est ionisée au pH physiologique.

- **Oxydation microsomale :**
- La CYP n'est active qu'après une hydroxylation en 4-OHCP par le cytochrome P450 oxydase.

- **Interaction médicamenteuse :**

Dans le traitement des patients atteints de cancer, la CYP est plus souvent utilisée en combinaison avec autres anticancéreux. La Méthotrexate et la Fluorouracil sont administrées avec la CYP par voie orale. Aucune preuve n'est rapportée pour l'interaction avec d'autres médicaments. Cependant, l'allopurinol augmente l'opposition aux métabolites Alkylants de la CYP par une action qui peut être liée à l'Allopurinol [16].

**La toxicité :**

La toxicité limitant la dose est de nature cardiaque avec nécrose du myocarde qui va vers une insuffisance cardiaque irréversible constatée lors des doses de plus 60mg/kg/jour. Une cystite hémorragique peut se produire chez les patients recevant des fortes doses causées par l'acroléine. La Cyclophosphamide produit l'infertilité masculine et féminine, chez l'homme on observe une récupération tardive de la spermatogénèse, chez la femme on constate une pré-ménopause [17].

➤ **L'Etoposide :**

Les matériaux contenant de la podophylène sont utilisés comme médicaments depuis des siècles, cependant les scientifiques ont identifié un dérivé de podophylotoxine plus efficace. Ces efforts ont abouti à la mise au point d'une nouvelle classe d'agents antinéoplasiques qui ciblent le déroulement de l'ADN et exactement l'enzyme «la topoisomérase» ciblée par l'étoposide [18].

**1-Evolution :**

Au 19ème siècle, la podophylle s'est révélée efficace pour les cancers de la peau. C'est un poison en fuseau. Il est synthétisé deux analogues avec une activité antinéoplasique accrue qui sont l'étoposide en 1966 et l'teniposide en 1967. Ces molécules sont utilisées dans le traitement de la maladie d'hodgkin, la leucémie myéloïde aigue, les cancers du poumon, de l'estomac, du sein et de l'ovaire.

### **2-Mécanisme d'action :**

Bien que l'étoposide joue un rôle dans la modification et l'assemblage des microtubules, elle provoque des effets sur les monobrimers et les bicaténaires. La relation entre l'inhibition de topoisomérases 2 et l'activité antitumorale de l'étoposide a été en partie retardée car des informations sur cette importante enzyme étaient en cours d'élucidation. Son activation se fait par des mécanismes intra-nucléaires, elle cible en générale La topoisomérases 2. L'étoposide et autres inhibiteurs de la topoisomérases 2 ont un rôle cytostatique est non pas cytotoxique (ne tue pas la cellule mais en bloquant la fonction catalytique de la topoisomérases 2, ils empoisonnent ces enzymes et augmentent la concentration de leur complexe de clivage d'ADN covalent). Cette action convertit les topoisomérases en toxines qui induisent des ruptures transitoires. Lorsque ces ruptures sont permanentes, elles déclenchent une série d'évènements qui aboutit finalement à la mort de la cellule par apoptose.

### **3-Pharmacologie de l'étoposide :**

Elle est faiblement soluble dans l'eau, pour augmenter sa solubilité elle est formulée avec de la façon suivante :

- 100mg de médicament.
- 400mg polysorbate.
- 3,25mg de polyéthylène glycol.
- 10mg d'acide citrique.
- 5ml d'alcool absolu.

Les flacons non ouverts sont stables 24 mois. L'Etoposide est plus stable à Ph=5.

- Dans les solutions basiques, il s'épimère en cis-lactone.
- Comme elle n'est pas soluble, il est obligé de la diluer lors d'administration IV.
- La stabilité dépend de la concentration.
- 1/3 de l'étoposide administré est excrété par les urines.
- La clairance de l'étoposide est en partie liée à la clairance de la créatinine.
- Une 2 deuxième partie sont excrétées par la bile.
- La 3ème partie par le métabolisme hépatique en glucomide et les métabolites déméthylés.
- La toxicité de l'étoposide est liée à la dose.
- La distribution varie de 5 à 17l/m2.
- L'étoposide reste très liée aux protéines plasmatiques.
- L'élimination totale est légèrement réduite chez les patients.
- Plusieurs études ont mis en corrélation la concentration plasmatique de l'étoposide et la toxicité.
- Plusieurs conclusions précliniques ont suggéré que la durée d'exposition des cellules néoplasiques est nécessaire pour la production de l'activité antitumorale maximale.
- L'utilisation de l'étoposide orale constitue un traitement tolérable qui évite l'hospitalisation.

### ➤ Les dérivées de platines :

Les médicaments renfermant du platine utilisés en chimiothérapie anticancéreuse sont la cisplatine, la carboplatine et l'oxaplatine.

### **Solubilité :**

Cisplatine présente une faible solubilité mais la Carboplatine est 10 fois plus hydrosoluble. L'Oxaplatine a 2 fois moins de solubilité que la carboplatine.

### **Interaction avec les biomolécules :**

## **Interaction avec l'ADN :**

Les médicaments à base de platine sont des agents cytotoxiques, ils ont pour cible principale l'ADN, ils sont traditionnellement classés parmi les agents alkylants. Les bases consécutives de l'ADN principalement les nucléophiles azotées sont impliquées dans les liaisons covalentes fortes avec les complexes du platine. Les adduits (azote-métal) diffèrent des agents alkylants (azote-carbone).

## **La formation d'adduit :**

Tous les complexes de platines subissent une biotransformation dans le secteur intracellulaire. Les qua-complexes sont les formes bioactives à fort caractère électrophile explique leur affinité à l'égard des nucléophiles cellulaires. Les sites nucléophiles de l'ADN sont considérés comme la cible principale intervenant dans l'effet thérapeutique.

## **La réponse cellulaire :**

Ces molécules provoquent la distorsion du double brin d'ADN causant la perturbation de la réplication et la transcription de l'ADN. L'altération des mécanismes de transcription consiste en l'arrêt de la progression de l'ARN polymérase2 avec détournement des facteurs de transcriptions et perturbation de la mobilité de la chromatine.

**Indication :**

La Cisplatine est indiquée dans les tumeurs solides affectants les organes de l'appareil génito-urinaire, la carboplatine pour les cancers du testicule, de la vessie et de l'utérus, alors que l'Oxo platine : est indiquée pour le cancer colorectal [19].

# TROISIEME PARTIE : L'impact de la chimiothérapie sur la fertilité

## 1) L'impact de la chimiothérapie sur la fertilité

Les tumeurs malignes entraînent une détérioration de la fertilité humaine, directement ou indirectement, à la suite de traitements cytotoxiques. [20]

Bien qu'un nombre croissant de patients survivent au cancer en raison des techniques de traitement améliorées, l'effet secondaire indésirable de ces traitements est lié à la sous-fertilité ou l'infertilité [21].

Pour que les patients deviennent ou non stériles, cela dépend de l'impact du cancer lui-même sur la spermatogenèse chez homme. La chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer peut avoir un effet temporaire et à long terme, ou une toxicité gonadique permanente chez les patients [22].

Ces traitements cytotoxiques ont un impact significatif sur la capacité d'un patient à avoir sa propre progéniture, particulièrement pour les patients atteints de cancer en âge de procréer [20].

Dans de nombreux cas, la capacité d'obtention d'une grossesse peut être temporairement diminuée, ce qui oblige la patiente à retarder la parentalité. Dans certains cas, la stérilité peut être permanente. La perte du potentiel de fertilité peut être dévastatrice pour un patient, surtout à la lumière des autres bouleversements physiques et émotionnels dans le traitement du cancer [23].

### 1.1) L'impact de la chimiothérapie sur les gonades :

Les effets du traitement du cancer sur l'architecture des testicules varient en fonction de l'âge et le statut pubertaire du patient. On a d'abord pensé que les testicules des hommes prépubères et péri-pubères étaient moins vulnérables aux effets toxiques induits par le traitement. Cependant, il est maintenant clair que ces patients présentent autant de structures testiculaires en relation avec les dommages consécutifs à la chimio/radiothérapie à l'âge adulte.

Bien que les cellules de Sertoli maintiennent généralement une barrière protectrice entre le sang et les cellules germinales des testicules, beaucoup des médicaments chimio thérapeutiques peuvent gravement compromettre l'intégrité de cette barrière. Les cellules germinales qui se différencient activement sont plus susceptibles de subir des lésions cytotoxiques entraînant une nécrose.

En conséquence, La thérapie cytotoxique peut épuiser les cellules germinales au point que les tubules séminifères ne contiendront que des cellules de Sertoli. Les cellules peuvent survivre après une influence cytotoxique, mais ne parviendront pas à se différencier en spermatozoïdes matures pendant plusieurs années [1]. En pratique clinique, l'effet des agents anticancéreux s'apprécie par la numération spermatique, où on observe souvent une azoospermie.

### 1.2) L'impact de la chimiothérapie sur la spermatogenèse :

#### **Toxicité de la spermatogenèse et la fertilité masculine :**

La Moutarde d'azote est le premier anticancéreux qui provoque une azoospermie. Ces agents Alkylants provoquent le dysfonctionnement des gonades. Les antis métabolites (cytarabine, procarbazine, cicplatine) touchent les cellules souches. Les agents Alkylants affectent également la membrane basale (poste puberté). L'inhibition de la spermatogenèse résulte à l'azoospermie avec feedback positif sur la FSH qui

augmente. Les cellules de l'épithélium germinale sont plus sensibles que les cellules de Leydig [24].

### **1.3) L'impact de la chimiothérapie sur la qualité du sperme :**

Le traitement avec la chimiothérapie provoque une diminution du nombre de spermatozoïdes jusqu'à l'azoospermie. La plupart des médicaments alkylants sont de puissants inducteurs des azoospermies. Presque tous les médicaments de chimiothérapie sont cytotoxiques sur les cellules spermatogéniques et provoquent des dommages génétiques aux spermatozoïdes. La reprise de la production du sperme dépend de la survie des spermatogonies.

Après un traitement cytotoxique il ya 2 possibilités:

\*mort de la cellule souche.

\*blocage de la voie de différenciation des spermatogonies vivantes.

Ce blocage est le résultat de l'altération isotonique avec des altérations de la testostérone et de la FSH. Le retour à la fertilité peut se faire 12 semaines après l'arrêt du traitement [1].

## **2) Les classes des anticancéreux altérant la fertilité et leur degré de toxicité :**

Les molécules anticancéreuses ne présentent pas toutes le même risque pour la fertilité, il est ainsi retenu trois catégories.

**Risque élevé :**

- La Cyclophosphamides
- Isofamide

- Busulfan
- Procarbazine
- Chlorambucil

**Risque moyen :**

- La Cisplatine
- Carboplatine
- Doxyrubucine

**Risque faible :**

- La Bleomycine
- Vinblastine
- Dactinomycine
- Méthotrexate

## Conclusion

Les traitements anticancéreux améliorés entraînent une survie prolongée, cependant et en particulier chez les jeunes patients, il est soulevé des questions telles que la préservation de la fertilité

des patients. C'est ainsi que les oncologues modernes devraient non seulement essayer de guérir leurs patients, mais aussi les informer sur la toxicité gonadique et être au courant des progrès actuels dans les méthodes de préservation de la fertilité. L'étoposide particulièrement, pierre angulaire des thérapies à base de Cisplatine altèrent la fertilité dans plusieurs tumeurs surtout la reproduction masculine. Certains aspects de cet effet délétère sont connus, ils interagissent aussi bien sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique que sur le testicule lui-même en affectant les différentes lignées cellulaires. Cependant, l'impact direct sur les spermatozoïdes matures reste encore mal étudié pour plusieurs molécules anticancéreuses et mérite d'être exploré lors des recherches à venir.

# References

- 1**•Yang, L., Shi, P., Zhao, G. et al. Cibler les voies des cellules souches cancéreuses pour le traitement du cancer. *Sig Transduct Target Ther* 5, 8 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5>
- 2**•Miyamoto S, Yamada M, Kasai Y, Miyauchi A, Andoh K. Anticancer drugs during pregnancy. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(9):795-804. doi:10.1093/jjco/hyw073
- 3**•Masson JF, Pelletier JN. Will nanobiosensors change therapeutic drug monitoring? The case of methotrexate. *Nanomedicine (Lond).* 2015;10(4):521-524. doi:10.2217/nnm.15.3
- 4**•1-Vakalopoulos I, Dimou P, Anagnostou I, Zeginiadou T. Impact of cancer and cancer treatment on male fertility. *Hormones (Athens).* 2015;14(4):579-589. doi:10.14310/horm.2002.1620
- 5**•Motofei IG. Biology of Cancer; From Cellular Cancerogenesis to Supracellular Evolution of Malignant Phenotype. *Cancer Invest.* 2018;36(5):309-317. doi:10.1080/07357907.2018.1477
- 6**•DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-8653. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6611
- 7**•° Dong C, Zhou Q, Xiang J, Liu F, Zhou Z, Shen Y. Self-assembly of oxidation-responsive polyethylene glycol-paclitaxel prodrug for cancer chemotherapy. *J Control Release.* 2020;321:529-539. doi:10.1016/j.jconrel.2020.02.038
- 8**•Overbeek A, van den Berg MH, van Leeuwen FE, Kaspers GJ, Lambalk CB, van Dulmen-den Broeder E. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:10-24. doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.006
- 9**•° Dong C, Zhou Q, Xiang J, Liu F, Zhou Z, Shen Y. Self-assembly of oxidation-responsive polyethylene glycol-paclitaxel prodrug for cancer chemotherapy. *J Control Release.* 2020;321:529-539. doi:10.1016/j.jconrel.2020.02.038
- 10**•Bröckelmann PJ, McMullen S, Wilson JB, et al. Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2019;184(2):202-214. doi:10.1111/bjh.15566
- 11**•M, Boostandoost E, Papaxoinis G, de La Motte Rouge T, Khayat D, Psyrris A. Anticancer treatment and fertility: Effect of therapeutic modalities on reproductive system and functions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;97:328-334. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.08.002
- 12**•Rosière R, Hureaux J, Lemet V, Amighi K, Wauthoz N. La chimiothérapie inhalée – partie 1 : concept et challenges technologiques actuels [Inhaled chemotherapy - Part 1: General concept and current technological challenges]. *Rev Mal Respir.* 2018;35(4):357-377. doi:10.1016/j.rmr.2018.02.001
- 13**•Markman M. Intracavitary chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1985;3(3):205-233. doi:10.1016/s1040-8428(85)80027-5
- 14**•Carlson RW, Sikic BI. Continuous infusion or bolus injection in cancer chemotherapy. *Ann Intern Med.* 1983;99(6):823-833. doi:10.7326/0003-4819-99-6-823
- 15**•Rosière R, Berghmans T, De Vuyst P, Amighi K, Wauthoz N. The Position of Inhaled Chemotherapy in the Care of Patients with Lung Tumors: Clinical Feasibility and Indications According to Recent

Pharmaceutical Progresses. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):329. Published 2019 Mar 7. doi:10.390/cancers11030329

**16•**2-Ghobadi E, Moloudizargari M, Asghari MH, Abdollahi M. The mechanisms of cyclophosphamide-induced testicular toxicity and the protective agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(5):525-536. doi:10.1080/17425255.2017.1277205

**17•**Qu N, Itoh M, Sakabe K. Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis: The Role of Testicular Immunology. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):957. Published 2019 Feb 22. doi:10.3390/ijms20040957

**18•**Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer*. 1998;34(10):1514-1521. doi:10.1016/s0959-8049(98)00228-7

**19•**Schmidtova S, Kalavska K, Kucerova L. Molecular Mechanisms of Cisplatin Chemoresistance and Its Circumventing in Testicular Germ Cell Tumors. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(11):88. Published 2018 Sep 26. doi:10.1007/s11912-018-0730-x

**20•**Diedrich K, Fauser BC, Devroey P; Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2009. Cancer and fertility: strategies to preserve fertility. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(3):232-248. doi:10.1016/j.rbmo.2010.11.001

**21•**Agarwal A, Said TM. Implications of systemic malignancies on human fertility. *Reprod Biomed Online*. 2004;9(6):673-679. doi:10.1016/s1472-6483(10)61779-8

**22•**Muller I, Oude Ophuis RJ, Broekmans FJ, Lock TM. Semen cryopreservation and usage rate for assisted reproductive technology in 898 men with cancer. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(2):147-153. di:10.1016/j.rbmo.2015.11.005

**23•**Fosså SD, Nilssen Y, Kvåle R, Hernes E, Axcrona K, Møller B. Treatment and 5-year survival in patients with nonmetastatic prostate cancer: the Norwegian experience. *Urology*. 2014;83(1):146-152. doi:10.1016/j.urology.2013.08.081

**24•**Jostes S, Nettersheim D, Schorle H. Epigenetic drugs and their molecular targets in testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol*. 2019;16(4):245-259. doi:10.1038/s41585-019-0154-x