



FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 2021

N° 0140

THESE

EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

**CONTRIBUTION DU RUCAPARIB DANS LA PRISE EN
CHARGE DES CANCERS : DE L'OVAIRE DE LA TROMPE
DE FALLOPE ET PÉRITONÉAL PRIMITIF**

Présentée et Soutenue publiquement le 23 Juillet 2021

À EUROMED UNIVERSITE

Par

Mme TIENDREBEOGO Madinata

Née le 18 Avril 1996 à Ouagadougou (BURKINA FASO)

Devant LE JURY ainsi composé :

PRESIDENT :	M. Djibril FALL	Professeur
MEMBRES :	M. Alassane WELE	Professeur
	M. Papa Madièye GUEYE	Professeur
	M. Idrissa NDOYE	Professeur Assimilé
DIRECTEUR DE THESE :	M. Alassane WELE	Professeur

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ

الْحَيُّ الْقَيُّومُ لَا تَأْخُذُهُ سِنَّةٌ وَلَا نَوْمٌ لَهُ مَا فِي السَّمَوَاتِ
وَمَا فِي الْأَرْضِ مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ يَعْلَمُ
مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِّنْ عِلْمِهِ إِلَّا
بِمَا شَاءَ وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا

وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ ﴿٢٥٥﴾

***DEDICACES ET
REMERCIEMENTS***

Je dédie ce travail

A Dieu

Je remercie le tout puissant al Aziz pour m'avoir guidée tout au long de mon parcours, celui vers qui je me suis tournée dans les moments de doutes de détresse. Al mujib a exaucée mes vœux et m'a permise d'être là aujourd'hui devant vous. Merci infiniment pour tes bénédictions et ta grâce dans ma vie.

Mon père

Je remercie mon père EL ADJ. TIENDREBEOGO BOUREIMA tout d'abord pour m'avoir donné la vie. Je le remercie également pour l'homme qu'il est, un grand homme dans l'âme très généreux et travailleur. J'admire et j'ai un profond respect pour son parcours de vie, il donne à n'importe qui l'envie et le courage de se surpasser pour pouvoir s'accomplir. Merci de m'inspirer par ton sens de l'honneur et ton courage. Que Dieu te bénisse t'accorde une longue vie et te garde longtemps auprès de nous.

Ma mère

Madame adja TIENDREBEOGO HABIBOU je te dédis ce travail, il est pour moi une manière de te prouver ma fierté tu as forgé la femme que je suis devenue aujourd'hui par ta douceur et ton courage intarissable une femme pleine de force. Tu as toujours su me relever à chaque fois que la vie me donne des coups par un simple regard tu savais me redonner la force saches que tes blagues et nos brefs appels téléphoniques sont celle qui m'ont fait tenir ces 6 ans l'envie également de vouloir te rendre fière ma poussée a me surpasser dans les moments les sombres de mon parcours Tu as de quoi être fière de toi car si nous sommes aujourd'hui là c'est grâce à la femme exceptionnelle que tu es. Allah le tout puissant te préserve et te bénisse abondamment et te garde longtemps auprès de moi pour qu'on puisse célébrer encore de nombreuses réussites.

Mon grand frère

EL ADJ TIENDREBEOGO SAIDOU, mon deuxième père mon frère mon ami quoi dire si ce n'est que merci pour tout l'amour que tu me portes je te dédis ce travail car il est ma réussite et la tienne également pour ton soutien et ta présence. Tu m'as toujours laissée faire mes propres choix et la seule condition était que je réussisse tout ce que j'entreprends merci d'avoir toujours fait preuve de patience fasse à mes innombrables caprices J'espère te rendre fière par la femme que deviendrai inchallah. Que le tout puissant te bénisse te rende au centuple tout ce que tu fais pour moi et te garde longtemps auprès de nous ta famille.

Mon grand frère

TIENDREBEOGO Alassane je te remercie pour ton soutien et ton assistance tout au long de mon parcours. Que Dieu te garde le plus longtemps possible auprès de nous et te bénisse abondamment

Ma sœur

MADAME OUEDRAOGO AMINATA, sœur est bien un faible mot pour décrire la place que tu occupes dans ma vie et dans mon cœur je te dédie cette réussite car sans toi je ne serai pas là aujourd'hui depuis le canada tu t'es battue pour que je puisse intégrer cette université pour ça je ne te remercierai jamais assez par ces quelques lignes j'espère t'exprimer la reconnaissance éternelle que j'ai à ton n'égard. Que dieu te bénisse ainsi que ton mari et ton fils je vous remercie tous infiniment.

Ma belle sœur

MADAME TIENDREBEOGOA MAIMOUNA, je te remercie et te dédie ce travail pour ton assistance et ta bienveillance envers moi tu t'es occupée de moi comme ta propre fille pour ça je te remercie infiniment je te suis reconnaissante de m'avoir poussée dans les études et pour m'avoir montrée le chemin par ta carrière professionnelle. Que Dieu te bénisse et te garde longtemps auprès de nous.

Mon grand frère

*TIENDREBEOGO ABOUBACAR, mon
confident mon oreille attentive je te dédie ce
travail te remercie pour tes encouragements ta
bienveillance ainsi que ta disponibilité à mon
égard. Merci pour ta présence dans chaque
étapes de ma vie que le tout puissant te bénisse
abondamment et nous garde longtemps
ensemble et te bénisse.*

A ma cousine

ILBOUDO GUIAORATA

Une attention particulière pour celle qui a été rappelé trop tôt par son créateur je te dédie ce travail car tout au long de cette étude tu as été dans mes pensées. Rappelée très tôt à cause du cancer de seins je profite par ces quelques lignes pour te rendre hommage j'espère que les progrès notes dans ce rapport contribueront très prochainement à ne plus endeuiller des familles et permettront aux mère, sœur, cousine, épouse comme toi de surmonter cette maladie afin de rester longtemps auprès de leur famille pour continuer d'équeuler nos vie qu' Allah t'accorde son paradis, bénisse et protège tes enfants. Ton sourire et ta joie de vivre resteront graver dans nos mémoires.

Mes oncles et tantes

Je vous dédie ce travail et vous remercie infiniment pour vos bénédictions et vos encouragements.

Cousins cousines neveux nièces

Je vous dédie ce travail de près ou de loin vous avez toujours été dans mes penser puisse ce travail vous rendre fière.

Mes amis

Je vous remercie pour votre présence tout au long de ce parcours vous avez toujours répondu présent à chaque fois que le besoins s'y est présenté. Que Dieu vous bénisse abondamment et nous accorde encore de belle année ensemble.

A ma grand-mère

ADJA SALAMTA OUEDRAOGO, que ton âme repose en paix. Que le tout puissant t'accorde le paradis

A ma grand-mère

Adja COMPAORE ZENABO, puisse le tout puissant t'accorder encore quelques années auprès de nous

A la promotion CLARISSIMA GALIEN

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAÎTRE, JUGE ET PRÉSIDENT DU JURY

Le professeur Djibril FALL

Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos lourdes responsabilités. Nous avons bénéficié tout au long de nos études de vos enseignements de qualité. Votre modestie, votre simplicité, votre attachement au partage scientifique ont forcé notre admiration. Recevez cher maître nos sentiments les plus sincères de et notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE, JUGE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Le professeur Alassane WELÉ,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail que vous avez guidé méticuleusement tout au long de sa réalisation. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances, vos qualités pédagogiques, votre grande modestie, vos abords faciles et votre constante disponibilité. Nous ne saurons jamais vous remercier assez, pour tous les efforts consentis au bon déroulement de ce travail. Soyez assurés, cher maître, de notre incommensurable reconnaissance et notre profond respect. Que ce travail puisse être digne de votre rang.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

LE professeur Madièye GUEYE

Cher maître, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury de thèse. Nous avons été marqués par votre simplicité et votre compétence professionnelle qui ne sont plus à rappeler. Nous éprouvons pour vous un très grand respect et une admiration profonde. Permettez cher maître de vous exprimer ici toute notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Le professeur Idrissa NDOYE

En témoignage de votre entière disponibilité, nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury de thèse. Vos nombreuses qualités humaines et scientifiques ont contribué à asseoir votre réputation. Veuillez accepter, l'expression de notre profonde considération.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARN	: Acide RiboNucléique
ALAT	: Alanine aminotransférase
ASAT	: Aspartate aminotransférases
BER	: Base excision repaire ou réparation par excision de la base
BOV	: Tumeurs borderlignes
CICD	: Centre international de cancérologie de Dakar
CIRC	: Centre international de recherche sur le cancer
CI50	: Concentration requise pour une inhibition à 50% in vitro
Cmax	: Concentration maximale
CO	: Cancer de l’ovaire
CR	: Réponse complète
CYP1A2	: Cytochrome P450 1A2
CYP2D6	: Cytochrome P450 2D6
CYP3A4	: Cytochrome P450 3A4
DMF-DMA	: N, N-Diméthylformamide diméthyl acétal
DLT	: Dose toxique limitante
EI	: Effets indésirables
EMA	: Agence européenne des médicaments

FDA	: Food and Drug Administration
FIGO	: la Fédération internationale de gynécologie obstétrique
FSH	: Follicle stimulating hormone
IARC	: International Agency for Research on cancer
IC	: Intervalle sans progression
INDC	: Institut national du cancer
IPS	: Indice de protection solaire
IRM	: Image par resonance magnétique
IV	: Intra veineuse
LAM	: Leucémie aigue myéloplastique
LMP	: Tumeurs bénignes
LH	: Luteinizing hormone
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORR	: Taux de réponse objective
PARP	: Poly (ADP-ribose) polymérase
PR	: Réponse partielle
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	: Maladie stable
SFPO	: Société française de pharmacie oncologique
SMD	: Syndromes myélodysplasiques
SSP	: Suivi sans progression
Tmax	: temps nécessaire pour atteindre la concentration maximal

TNM	: Tumeur Node Metastasis
TOV	: Tumeurs invasives
TRO	: Taux de réponse objective
TSH	: Thyréostimuline hypophysaire
UE	: Union Européenne

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Ultrastructure d'une cellule animale	8
Figure 2 : Appareil génital féminin.....	10
Figure 3 : Coupe transversale de l'ovaire	11
Figure 4 : Activité hormonale ovarienne et hypophysaire sur l'utérus	13
Figure 5 : Les étapes de la division cellulaire.....	15
Figure 6 : Processus de cancérisation	19
Figure 7: Coupe montrant un ovaire cancéreux	20
Figure 8: Structure chimique du cisplatine, du carboplatine, oxaliplatine	36
Figure 9: Structure chimique de l'actinomycine.....	36
Figure 10: Structure chimique de la mercaptopurine	37
Figure 11 : Structure chimique du Paclitaxel.....	38
Figure 12: Structure chimique du rucaparib	44
Figure 13 : Synthèse du chimique rucaparib	46
Figure 14 : Activité de la poly AD ribose polymérase	48
Figure 15 : Rôle du gène BRCA 1 muté dans la prolifération du cancer	50
Figure 16: Mécanisme d'action de l'inhibiteur PARP	51
Figure 17 : L'intérêt du BRAC dans la prise en charge du cancer	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classifications anatomie-cliniques des cancers de l'ovaire

Correspondance FIGO – TNM24

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Tableau récapitulatif de la posologie du rucaparib	88
Annexe 2: Ajustement de la dose recommandée	89
Annexe 3: Prise en charge des élévations de l'ASAT/ALAT	90
Annexe 4: Prise en charge des effets indésirables	91

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE CANCER	5
I. Définition.....	6
1. Le cancer.....	6
2. Cancer de l’ovaire.....	6
3. Le cancer de la trompe de Fallope.....	7
II. Rappels anatomiques histologiques et physiologiques de l’ovaire.....	8
1. Rappels anatomiques	8
1.1 La cellule	8
1.2 L’ovaire	9
1.3 Les trompes de Fallope.....	9
2. Rappel histologique de l’ovaire.....	10
3. Rappel physiologique de l’ovaire	12
III. Physiopathologie des tumeurs de l’ovaire	14
1. De la cellule normale à la cellule cancéreuse.....	14
1.1 Fonctionnement normal de la cellule : le cycle et la division cellulaire	14
1.2 Dysfonctionnement de la cellule	15
1.3 Les étapes de la transformation d’une cellule cancéreuse.....	16
1.4 Les caractéristiques de la cellule cancéreuse	17
1.5 Les mutations.....	17
2. Classification des tumeurs ovariennes : BOV, LMP et TOV	20
2.1 Classification par classe des tumeurs ovariennes.....	21

2.1.1 Les tumeurs bénignes (BOV).....	21
2.1.2 Les tumeurs borderlines (LMP)	21
2.1.3 Les tumeurs invasives (TOV)	21
2.2 Classification selon la localisation cellulaire	22
2.2.1 Les tumeurs épithéliales	22
2.2.2 Les tumeurs à cellules malpighiennes.....	22
2.2.3 Les tumeurs germinales.....	22
3. Les différents stades du cancer de l’ovaire selon la FIGO.....	23
IV. Epidémiologie.....	25
1. Epidémiologie descriptive du cancer dans le monde	25
2. Epidémiologie descriptive du cancer en Afrique	26
3. Epidémiologie descriptive du cancer de l’ovaire en France.....	27
4. Epidémiologie descriptive du cancer de l’ovaire au Sénégal.....	27
V. Facteurs de risques et de protection	28
1. Les facteurs externes.....	28
2. Les facteurs internes	29
2.1 Age.....	29
2.2 L’hérédité.....	29
2.3 Facteurs hormonaux	30
2.4 Obésité	30
3. Les facteurs protecteurs	30
3.1 Un nombre important de naissances.....	30
3.2 L’allaitement.....	31
3.3 Les contraceptifs oraux.....	31

3.4 La chirurgie gynécologique.....	31
3.5 L'hystérectomie	31
VI. Symptomatologie.....	32
VII. Diagnostic.....	33
1. Examen physique.....	33
2. Echographie	33
3. L'imagerie par résonance magnétique.....	33
VIII. Traitement	34
1. Objectifs du traitement:	34
2. Les moyens thérapeutiques :.....	35
2.1 La chimiothérapie [48]	35
2.1.1 Les agents alkylants	35
2.1.2 Les agents intercalants	36
2.1.3 Les antimétabolites.....	37
2.1.4 Les antimitotiques	38
3. Effets indésirables de la chimiothérapie anti-cancéreuse.....	38
IX. Perspectives dans la prise en charge des cancers et développement de nouveaux anti-cancéreux	40
DEUXIEME PARTIE : ETUDE DU RUCAPARIB.....	41
I. Objectifs.....	43
II. Méthodologie	44
III. Structure chimique	44
IV. Propriétés physicochimiques du rucaparib	45
V. Synthèse du rucaparib	45

VI. Pharmacologie du rucaparib	47
1. Mécanisme d'action.....	47
1.1 Place de la poly ADP ribose polymérase ou PARP dans la réparation cellulaire	47
1.2 Rôle des gènes BRCA 1 et 2 dans la prolifération de la cellule cancéreuse.....	49
1.3 Le rôle de l'inhibiteur de la poly ADN ribose dans la prise en charge de la cellule cancéreuse	50
2. Pharmacodynamie et efficacités	52
2.1 Aspects pharmacodynamiques	52
2.2 Etudes sur l'efficacité du traitement.....	54
3. Propriétés pharmacocinétiques	58
3.1 Absorption	58
3.2 Distribution.....	58
3.3 Biotransformation.....	58
3.4 Élimination	59
3.5 Excrétion.....	59
4. Interactions médicamenteuses majeures.....	59
VII. Indications thérapeutiques.....	60
1. Formulation galénique	61
2. Modes d'administration et posologies.....	61
2.1 Doses retardées ou manquées.....	62
2.2 Durée du traitement	62
2.3 Adaptations posologiques.....	62

VIII. Effets indésirables.....	62
1. Effets légers à modérés.....	63
2. Les effets modérés à sévères	63
2.1 Toxicité cardiaque	63
2.2 Génotoxicité.....	63
2.3 Toxicité hématologique	63
2.4 Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde	64
2.5 Photosensibilité.....	64
2.6 Toxicités gastro-intestinales	64
2.7 Toxicité embryo-fœtale	64
IX. Contre-indications	64
1. Insuffisance hépatique	65
2. Insuffisance rénale	65
3. Fertilité.....	65
4. Grossesse	65
5. Allaitement.....	66
X. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	66
DISCUSSION	68
CONCLUSION	75
BIBLIOGRAPHIE	77
ANNEXES	87

INTRODUCTION

Le cancer est une maladie décrite depuis l'Antiquité. C'est le médecin grec Hippocrate qui, en comparant les tumeurs à un crabe, leur ont donné pour la première fois les noms grecs de « karkinos » et « karkinoma ». La comparaison est justifiée par l'aspect de certaines tumeurs, dont les prolongements rappellent les pattes de l'animal. Sur le plan médical, le mot « cancer » désigne en fait un groupe de maladies très différentes les unes des autres. C'est pourquoi on ne devrait pas parler du cancer, mais des cancers, au pluriel. Longtemps, le cancer a été une maladie incurable. Aujourd'hui, grâce au progrès de la médecine, bon nombre de cancers sont guéris. Sur le plan biologique, le cancer résulte de la survenue d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme. Celles-ci se mettent à se multiplier de manière anarchique et à proliférer, d'abord localement, ensuite dans le tissu avoisinant, puis à distance où elles forment des métastases [1].

En effet, selon l'OMS, le cancer est une des principales causes de mortalité dans le monde. C'est la deuxième cause de décès dans le monde, il fait environ 10 millions de morts par an. Près d'un décès sur six est dû au cancer à l'échelle mondiale. Le plus souvent il est détecté de manière tardive ce qui le rend mortel. Environ 70 % des décès par cancer surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [2]. Selon les données de l'IARC, on estime qu'en 2020, l'incidence mondiale (nouveaux cas diagnostiqués) du cancer est d'environ 18,6 (18 à 19.4) millions et que sa prévalence mondiale (personnes atteintes et vivantes) à 5 ans est d'environ 44 millions [3]. D'après les données de la CIRC pour l'année 2020 10 millions de décès ont été enregistré des suites de cette maladie [4]. Le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours des 2 prochaines décennies [2].

Il existe différents types de cancer, ils sont déterminés en fonction de l'histologie, autrement dit la nature du tissu dans lequel ils se développent. Nous avons les **carcinomes** dont les cellules cancéreuses apparaissent dans un épithélium, c'est-à-dire un tissu recouvrant les surfaces internes (tissu de revêtement des

organes) ou externes (épiderme, par exemple). Dans cette famille, on distingue les adénocarcinomes qui se développent à partir de l'épithélium d'une glande telle que le sein et la prostate. Ensuite Les **sarcomes** ou les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu « de support » comme les os, la graisse ou les muscles. On parle d'ostéosarcomes (sarcomes des os), de liposarcomes (sarcomes des tissus graisseux) et de rhabdomyosarcomes (sarcomes des muscles striés). Nous avons également les **cancers hématopoïétiques ou hématologiques** avec les cellules cancéreuses qui apparaissent dans la moelle osseuse où se fabriquent les cellules du sang (globules rouges et blancs et plaquettes) et leurs précurseurs. Elles peuvent également apparaître dans les autres organes lymphoïdes (thymus, ganglions lymphatiques, rate, amygdales...). Il existe trois familles de cancers hématologiques : les leucémies, les myélomes et les lymphomes.

Les carcinomes et les sarcomes sont des tumeurs dites « solides » qui évoluent en suivant généralement les mêmes étapes, si aucun traitement n'est effectué. La tumeur est d'abord localisée dans le tissu d'origine puis elle grossit et commence à envahir les tissus voisins. La tumeur devient alors un cancer invasif. Des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour envahir d'autres parties du corps [5].

Le cancer de l'ovaire (CO) est la huitième néoplasie la plus fréquente chez les femmes et la cinquième cause de décès liés au cancer. Les États-Unis ont recensé 22 440 nouveaux cas et 14 080 décès liés au CO en 2017. En raison de l'absence de détection précoce, environ 70 % des patientes touchées présentent une maladie avancée (stade II-IV de la FIGO) au moment du diagnostic, faisant ainsi du CO le plus meurtrier des cancers gynécologiques [6].

L'un des facteurs de risque du cancer de l'ovaire est d'origine génétique. Environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Ils sont alors souvent liés à une mutation des gènes BRCA 1 et 2 et surviennent avant 60 ans. Ils seraient de meilleur pronostic, car plus chimio

sensibles que les cancers sporadiques. La nullipare, les règles précoces, la ménopause tardive et l'âge sont également associés à une augmentation du risque. La contraception orale, la grossesse, l'allaitement et la ligature des trompes sont en revanche associés à une diminution du risque de cancer de l'ovaire. La vitesse d'évolution des cancers de l'ovaire est mal connue. Certains possèdent une longue période de latence clinique propice à un diagnostic précoce. D'autres évoluent rapidement vers une dissémination péritonéale. En effet, en raison d'un diagnostic souvent tardif, son pronostic reste sombre, trois quarts de ces cancers sont diagnostiqués à un stade avancé (stades IIIB à IV). La survie estimée à 5 ans tous stades confondus, est d'environ 45 % [7].

Le cancer des trompes de Fallope est très rare, certains experts croient qu'il serait dû à un carcinome épithélial de l'ovaire qui aurait pris naissance dans une trompe. On distingue deux types de cancer à ce niveau. Ceux-ci comprennent les carcinomes et les sarcomes. Les facteurs de risque du cancer de la trompe de Fallope sont peu compris. Puisqu'il s'agit d'un cancer si rare. Par contre, un grand nombre de facteurs de risque du cancer de la trompe de Fallope sont les mêmes que ceux du carcinome épithélial de l'ovaire. Les facteurs connus sont des antécédents familiaux et la mutation des gènes BCR. Les traitements du cancer de l'ovaire et du cancer de la trompe de Fallope sont similaires [8].

Plusieurs types de traitement sont déjà disponibles pour la prise en charge des cancers, mais parfois certaines difficultés telles que les phénomènes de toxicités des médicaments sur l'organisme, ont poussé les oncologues à la recherche d'autres traitements efficaces dans ces pathologies. Par conséquent, ces dernières années, de nombreux traitements ont vu le jour dont le but est d'améliorer la prise en charge du cancer. De ce fait, la chimie thérapeutique a connu de réels progrès avec la découverte de nouvelles molécules parmi lesquelles le rucaparib qui fait l'objet de la présente étude. Ainsi, ce travail, sera divisé en deux grandes parties.

Dans la première partie nous aborderons les généralités sur les cancers et la deuxième partie sera consacrée à la pharmacochimie du médicament.

**PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR LE CANCER**

I. Définition

1. Le cancer

Le mot « cancer » est un terme générique désignant un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes. On parle alors de métastases, lesquelles constituent la principale cause de décès par cancer. Le cancer naît de la transformation de cellules normales en des cellules tumorales, un processus en plusieurs étapes qui a généralement pour point de départ une lésion précancéreuse, laquelle devient ensuite une tumeur maligne [2]. Le cancer de l'ovaire et de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif que nous allons aborder dans ce travail, suivent tous deux ce processus et l'on remarque dans ces différents organes, que plusieurs sortes de cancer peuvent survenir dans un même organe.

2. Cancer de l'ovaire

Un cancer de l'ovaire survient lorsque des cellules de l'ovaire, initialement normales, se transforment et se multiplient de façon anarchique, jusqu'à former une tumeur maligne. Dans près de 9 cas sur 10, le cancer de l'ovaire se développe à partir des cellules épithéliales, on parle d'adénocarcinome. D'autres formes de cancers peuvent se développer à partir des follicules ovariens (tumeurs germinales malignes) ou à partir du tissu de soutien qui forme le corps des ovaires (tumeurs du stroma et des cordons sexuels), ces cancers sont rares. Des (tumeurs dites frontalière, ou borderline), c'est-à-dire à la limite entre tumeurs bénignes (non cancéreuses) et tumeurs malignes (cancéreuses) sont également possibles. Lorsqu'un cancer apparaît sur l'un des deux ovaires, les cellules cancéreuses sont d'abord peu nombreuses et localisées dans l'enveloppe externe de l'ovaire (au niveau de l'épithélium). Au fur et à mesure que les cellules cancéreuses se

multiplient, la tumeur grossit et risque de rompre la capsule qui entoure l'ovaire. Des cellules cancéreuses s'échappent alors dans le bassin et peuvent envahir les organes voisins comme l'autre ovaire s'il n'était pas atteint, les trompes de Fallope, l'utérus, la vessie, le rectum. On parle d'extension pelvienne ou locorégionale. Petit à petit, les cellules cancéreuses peuvent ensuite s'étendre au-delà du bassin et atteindre le péritoine, membrane qui entoure les organes de l'abdomen, ou les ganglions lymphatiques situés dans l'abdomen. On parle alors de métastases régionales. Enfin, si aucun traitement n'est entrepris, le cancer risque de se propager à des organes éloignés, comme le foie ou les poumons, en empruntant les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. On parle alors de métastases à distance [9].

3. Le cancer de la trompe de Fallope

Le cancer de la trompe de Fallope prend naissance dans les cellules des trompes de Fallope. Une tumeur cancéreuse (maligne) est un amas de cellules cancéreuses. Les cellules des trompes de Fallope subissent parfois des changements qui rendent leur mode de croissance ou leur comportement anormal. Dans certains cas, ces changements peuvent causer un cancer. Le cancer de la trompe de Fallope survient le plus souvent dans les cellules glandulaires qui se trouvent dans le revêtement des trompes. Ce type de cancer, appelé adénocarcinome de la trompe de Fallope, est semblable au carcinome séreux de l'ovaire. On croit maintenant que de nombreux carcinomes séreux autrefois considérés comme des cancers de l'ovaire sont en fait issus de cellules des trompes de Fallope voisine qui se sont fixées sur la surface d'un ovaire pour y croître. Des types rares de cancer de la trompe de Fallope peuvent aussi se manifester. Ceux-ci comprennent le carcinome à cellules claires, le carcinome endométrioidé, le carcinome adénosquameux, le carcinome épidermoïde et le sarcome. Il est parfois difficile de déterminer si une tumeur située dans une des trompes de Fallope y a effectivement pris naissance. Les cancers de l'ovaire peuvent se propager aux trompes et y former des tumeurs [8].

II. Rappels anatomiques histologiques et physiologiques de l’ovaire

1. Rappels anatomiques

1.1 La cellule

La cellule est l'unité de base de tout organisme vivant (l'être humain est constitué de plusieurs milliards de cellules). Elle se présente sous la forme d'une membrane qui renferme un gel, le cytoplasme dans lequel baigne le noyau où se localise le patrimoine génétique de chaque individu, stocké sous la forme de 23 paires de chromosomes. Ainsi que d'autres éléments essentiels au fonctionnement de la cellule et donc de l'organisme. Elle dispose de ses propres systèmes de fabrication, de stockage, de transport, ou encore de communication. Ces systèmes lui permettent d'acquérir les caractéristiques propres à sa future fonction, de se diviser et de mourir, le tout de façon programmée et contrôlée [10]. La figure ci-dessous décrit une cellule animale avec ses différents organismes.

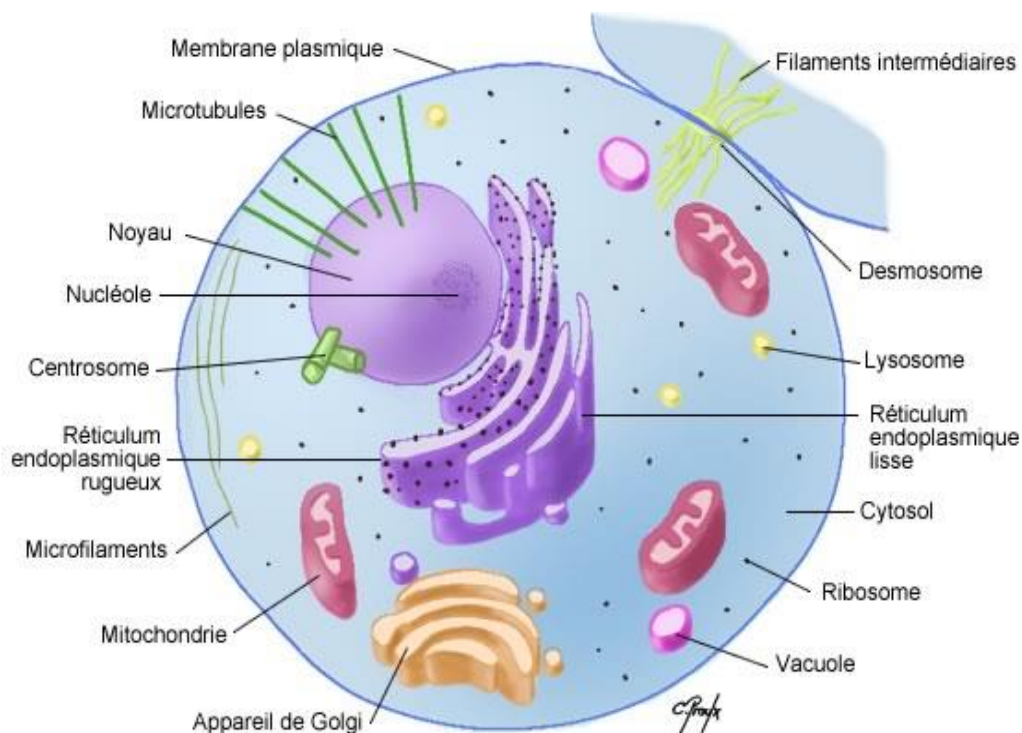


Figure 1: Ultrastructure d'une cellule animale [11]

1.2 L'ovaire

L'ovaire est une glande sexuelle de la femme, ils constituent avec les trompes, les annexes de l'utérus. Au nombre de deux, les ovaires sont situés dans la cavité pelvienne, de chaque côté de l'utérus, auquel ils sont reliés par les trompes de Fallope. De forme ovoïde, ils mesurent 35 mm de long, sur 15 à 20 mm de large, et sont épais de 10 à 15 mm, il change d'aspect au cours du cycle menstruel et en fonction de l'âge. L'ovaire infantile est petit et lisse, tandis que chez la femme en période d'activité génitale, la surface de l'ovaire est soulevée par des follicules, fissurée par des corps jaunes et rétractée par des cicatrices [12].

1.3 Les trompes de Fallope

Les trompes de Fallope font partie de l'appareil reproducteur féminin. Il y en a deux et elles se trouvent de chaque côté de l'utérus. Durant le cycle menstruel, un ovule est libéré par l'un des ovaires, puis il circule dans une trompe de Fallope pour se rendre dans l'utérus. Il s'agit d'un conduit musculomembraneux mesurant 10 à 12 cm de longueur et comprenant 4 segments : une portion intra-utérine (ou interstitielle) ; l'isthme ; l'ampoule tubaire dans laquelle se fait la fécondation et l'infundibulum prolongeant l'ampoule qui raccorde l'ovaire à l'utérus. La surface interne de la trompe comporte des plis longitudinaux et des cils permettant le transport du spermatozoïde puis de l'ovocyte fécondé [12]. La figure ci-dessous illustre l'appareil génital féminin.

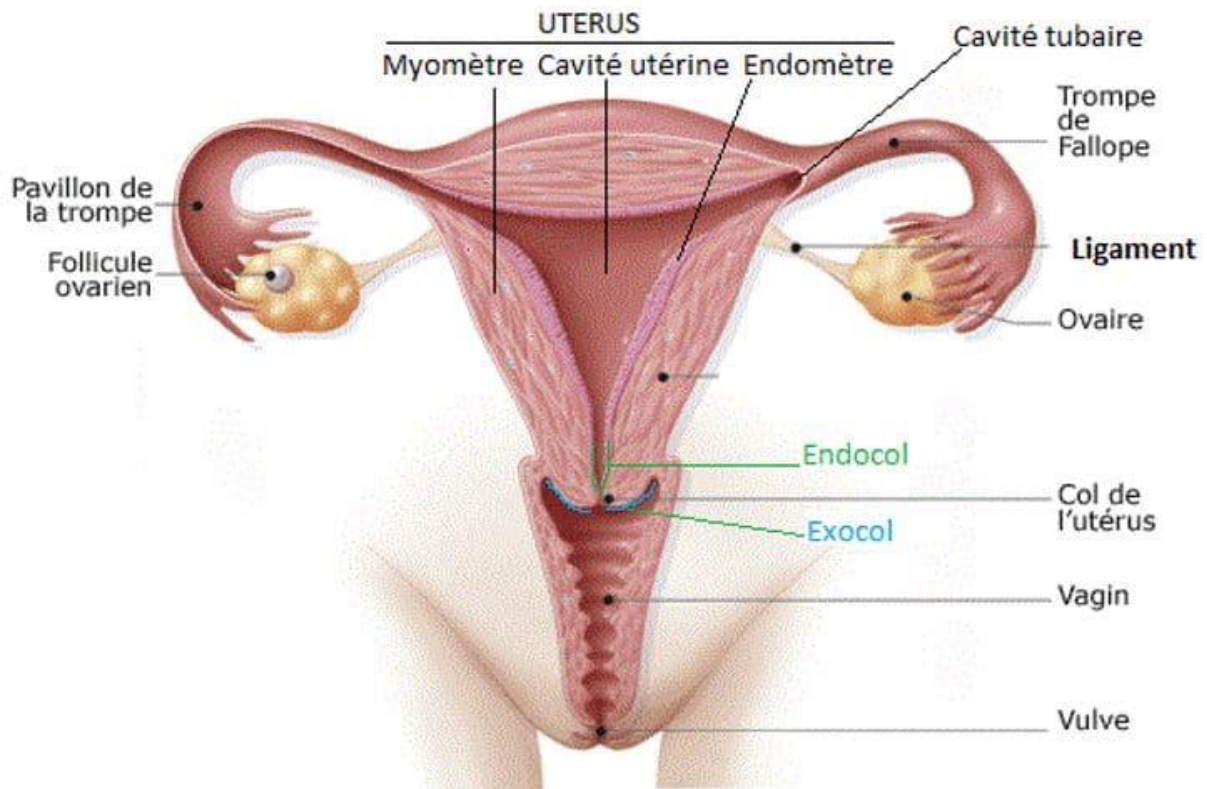


Figure 2 : Appareil génital féminin [13]

2. Rappel histologique de l'ovaire [14]

L'ovaire est constitué d'une zone centrale en liaison avec le hile, la médulla, d'une zone périphérique et du cortex, qui représente les deux tiers de l'organe chez la femme adulte.

❖ Zones ovariennes

• Médulla

C'est une masse de tissu conjonctif lâche fortement vascularisée et innervée. On y rencontre des vestiges embryonnaires, ainsi que quelques ilots de cellules stéroïdiennes. La médulla se laisse facilement déprimer par les grands follicules présents dans le cortex ainsi que par le corps jaune. Elle reprend son volume initial lorsque ses organites régressent.

- **Cortex**

Il est constitué d'un tissu conjonctif dense riche en fibroblastes, le stroma ovarien, dans lequel sont inclus les follicules de la réserve ainsi que les follicules en croissance. Il est recouvert par l'épithélium de surface. Cet épithélium est constitué d'une assise de cellules cubiques parfois ciliées qui recouvre la surface de l'ovaire.

- ❖ **Les Follicules**

Selon le degré de maturation des follicules ovariens on distingue : le follicule primordial, le follicule primaire, le follicule secondaire, le follicule tertiaire ou cavitaire, le follicule mûr ou de Graaf. Ainsi que le corps jaune qui est obtenu après expulsion de l'ovocyte. La figure ci-dessous présente une coupe transversale de l'ovaire avec les différents stades folliculaires.

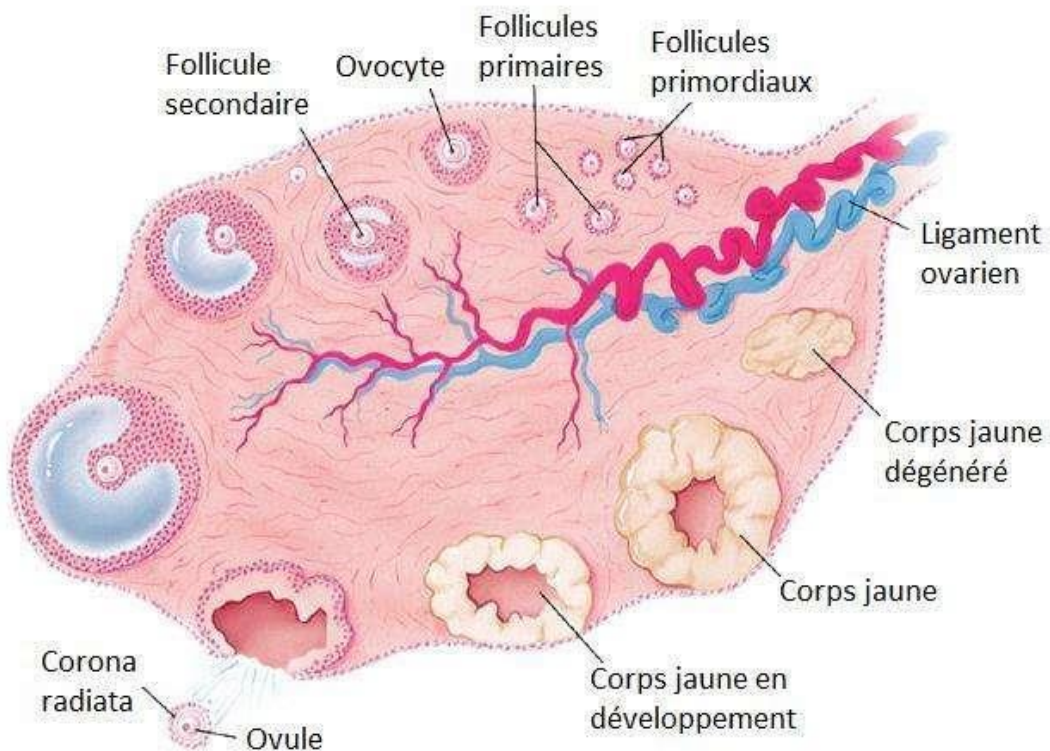


Figure 3 : Coupe transversale de l'ovaire [15]

3. Rappel physiologique de l'ovaire

L'ovaire a une double fonction, exocrine (maturation et émission cyclique de l'ovocyte) et endocrine (imprégnation hormonale œstroprogestative de l'appareil génital féminin), sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires (l'hormone folliculostimulante [FSH] et l'hormone lutéinisante [LH]). L'activité ovarienne au cours du cycle comporte quatre phases : la phase menstruelle qui marque le début de chaque cycle, la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale [14].

- **La fonction exocrine**

C'est la fonction principale de l'ovaire, la production des ovocytes. Une femme naît avec un stock précis de follicules dans les ovaires. Chaque follicule contient un ovocyte. Ces follicules ne se multiplient pas et leur nombre s'amenuise jusqu'à la ménopause, le moment où les follicules ont totalement disparu. À partir de la puberté, la production d'hormones sexuelles se met en route et la croissance folliculaire débute. Au cours d'un cycle, un follicule deviendra mature et libèrera un ovocyte. Celui-ci sera ou non fécondé [14].

- **La fonction endocrine ou la fabrication des hormones sexuelles**

L'ovaire synthétise des œstrogènes et de la progestérone les hormones sexuelles féminines essentielles. Ces hormones servent notamment à synchroniser le cycle menstruel. Ils secrètent également des androgènes. Les ovaires fonctionnent en autonomie. Ces rôles sont remplis même si une femme n'a qu'un seul ovaire. La figure ci-après illustre l'activité hormonale ovarienne sur la muqueuse utérine [14].

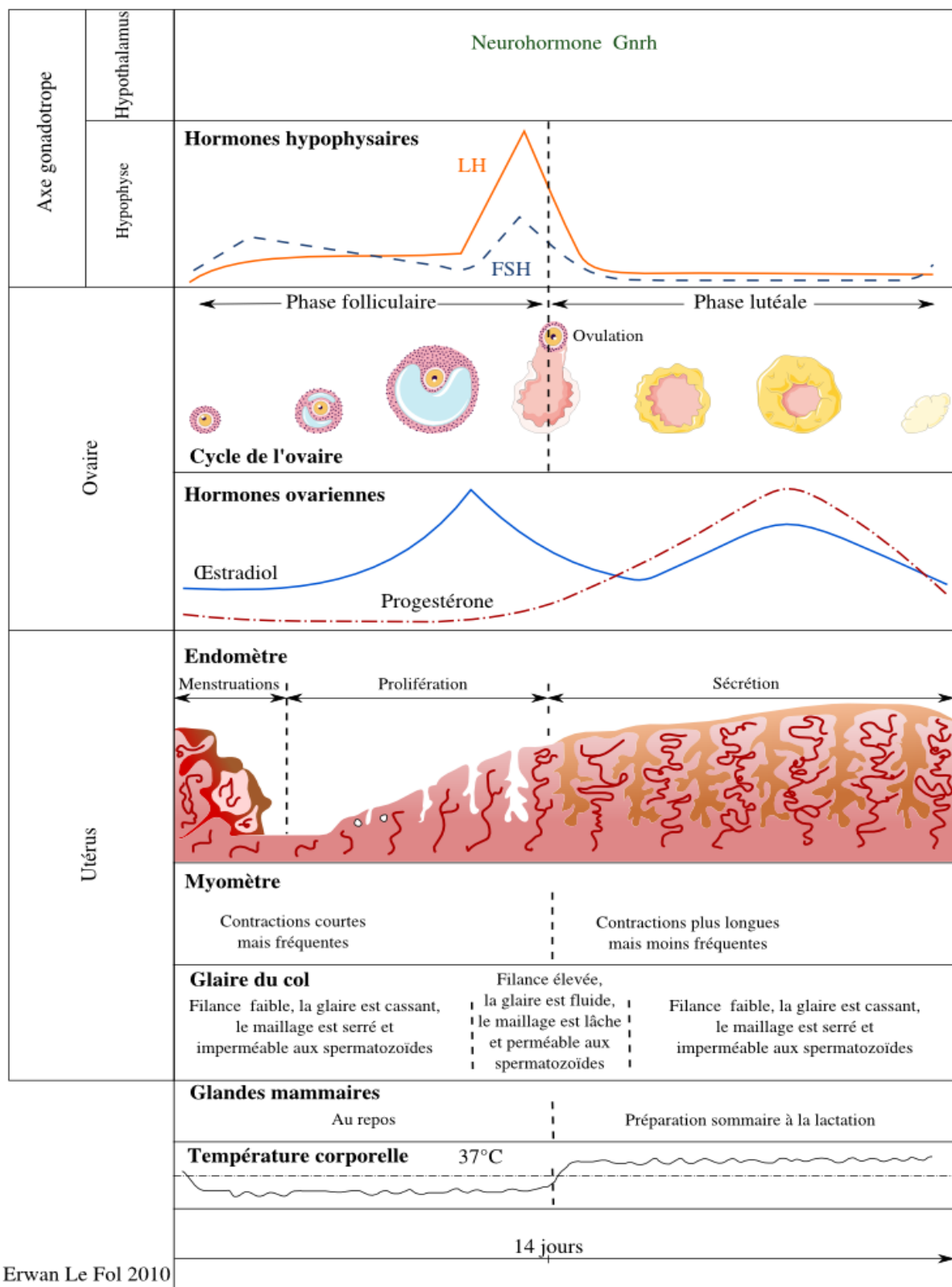


Figure 4 : Activité hormonale ovarienne et hypophysaire sur l'utérus [16]

III. Physiopathologie des tumeurs de l’ovaire

Tout au long de la vie l’ovaire subit plusieurs variations hormonales. Il peut être sujet à plusieurs pathologies. Plus de 90 % des cancers de l’ovaire chez l’adulte sont des cancers épithéliaux (adénocarcinomes). Il faut savoir que celle-ci peut s’étendre aux carcinomes de la trompe et aux carcinomes séreux primitifs du péritoine [7].

1. De la cellule normale à la cellule cancéreuse

1.1 Fonctionnement normal de la cellule : le cycle et la division cellulaire

Constitué d'environ 100 000 milliards de cellules, l'organisme humain fonctionne grâce à un équilibre constant entre la production de nouvelles cellules et la destruction d'autres cellules.

La vie des cellules est ainsi sous le contrôle de deux mécanismes : le cycle cellulaire, qui conduit à la fabrication de cellules par leur division, et l'apoptose, processus de mort cellulaire programmée qui conduit à la destruction des cellules vieilles ou abîmées. Il s'agit d'un processus par lequel une cellule, nommée cellule mère, donne naissance à deux cellules filles, strictement identiques entre elles et à la cellule mère. Ce processus de division repose sur une succession de phases regroupées sous le nom de cycle cellulaire. Il nécessite l'intervention d'un grand nombre d'intermédiaires, dont des protéines et l'acide ribonucléique (ARN). Le cycle cellulaire comporte 5 phases dont :

- Une phase de repos (G0),
- La première phase de croissance (G1),
- La phase de synthèse (S), l'ADN de la cellule est copié (synthèse d'ADN).
- La seconde phase de croissance (G2),
- La phase (M) qui correspond à l’étape de la mitose.

Après la mitose, la cellule peut soit quitter le cycle cellulaire pour se développer, atteindre sa maturation et éventuellement mourir (apoptose), soit passé à la phase de repos (G0) et revenir plus tard dans le cycle cellulaire [10]. Les différentes étapes sont décrites dans la figure 5.

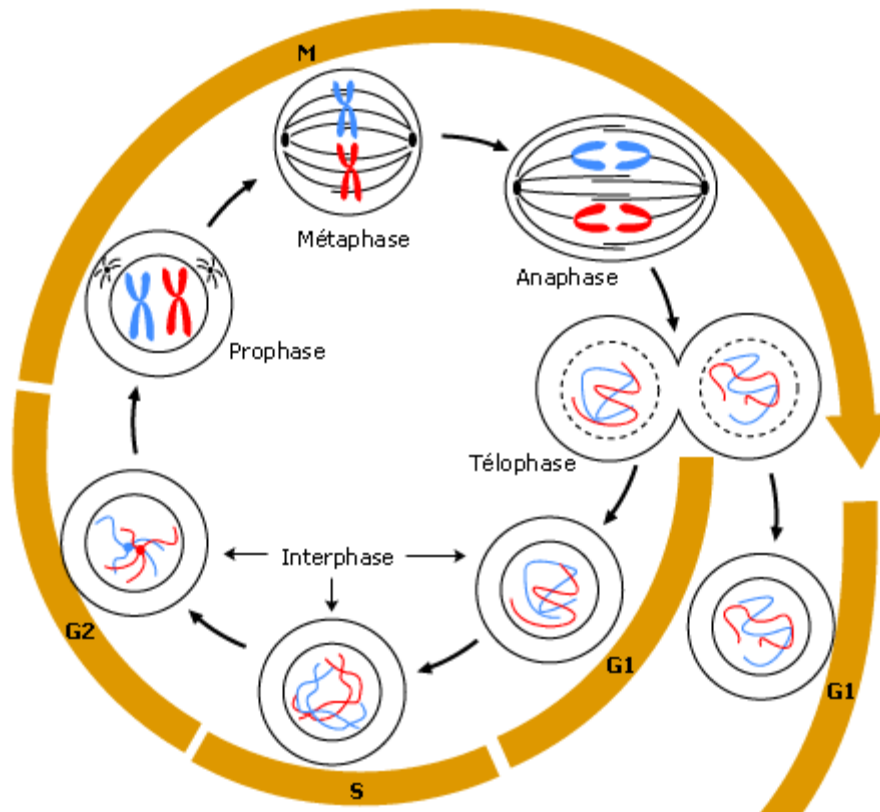


Figure 5 : Les étapes de la division cellulaire [17]

1.2 Dysfonctionnement de la cellule

Des points de contrôle sont programmés entre chaque phase du cycle cellulaire, afin de vérifier que le processus en cours se déroule de façon normale. C'est l'occasion pour la cellule d'identifier la survenue d'éventuelles anomalies dans son cycle cellulaire et de déclencher soit une action de correction de ces erreurs, soit son autodestruction (apoptose). Si ces erreurs ne sont pas réparées, elles s'accumulent. C'est cette accumulation au fil des divisions qui est à l'origine du cancer. On considère qu'il faut environ une dizaine de mutations pour que le phénomène de cancérisation apparaisse. Les anomalies qui se produisent sont des

mutations génétiques, engendrées par des erreurs lors de la réplication ou lors de la reproduction de l'ADN et donc des gènes lorsque la cellule se divise.

Dans la majorité des cas, ces mutations surviennent sur l'ADN d'une cellule somatique d'un tissu particulier, les cellules somatiques désignent l'ensemble des cellules de l'organisme qui ne sont pas impliquées dans la reproduction et la fécondation, autrement dit toutes les cellules de l'organisme sauf les ovules et les spermatozoïdes. Pour cette raison, la mutation ne sera pas transmise à la descendance. On parle de forme sporadique lorsque ce sont ces mutations, dites somatiques, qui sont impliquées dans un cancer. On oppose ces formes sporadiques de cancer aux formes héréditaires, rares [10].

1.3 Les étapes de la transformation d'une cellule cancéreuse

Différentes étapes ont été identifiées dans le développement d'un cancer : l'initiation, la promotion et la progression.

Initiation : Dans un premier temps, il se produit une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule ; il en résulte une transformation de cette cellule.

Promotion : Dans un second temps, la cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques.

Propagation : Enfin, dans un troisième temps, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse ; elle se multiplie de façon anarchique en perdant une partie de son caractère différencié (son identité liée au tissu auquel elle appartenait).

L'évolution se fait d'abord localement, puis peut s'étendre via le sang et la lymphe à d'autres endroits du corps où se forment les métastases.

Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa

dissémination dans l'organisme [18]. Les différentes étapes de cette transformation cellulaire sont décrites dans la figure 6.

1.4 Les caractéristiques de la cellule cancéreuse

Cette transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, qui peut durer des dizaines d'années. Au terme de cette transformation, la cellule cancéreuse a acquis un certain nombre de caractéristiques. Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :

- Elles sont immortelles, se multiplient activement sans jamais mourir et elles s'accumulent pour former une tumeur.
- Elles n'assurent pas les fonctions des cellules normales dont elles dérivent. Par exemple une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale.
- Elles sont capables de détourner les ressources locales pour s'en nourrir ; les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, en énergie et en facteurs de croissance. Ce processus est nommé néo angiogenèse ;
- Elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires de l'organisme de les attaquer [18].

Sur la figure 7 nous pouvons apercevoir l'aspect d'une tumeur qui se développe sur un des ovaires.

1.5 Les mutations

Ces mutations sont dues soit au hasard, soit à l'exposition à un facteur de risque, on dit qu'elles sont acquises. L'erreur qui se produit au niveau de l'ADN peut prendre différentes formes et conduire à différents types de mutations. Il peut s'agir de mutations ponctuelles qui entraînent des variations très légères sur l'ADN et génèrent des polymorphismes, sans conséquences dans la plupart des cas. Des

mutations ponctuelles plus complexes entraînant des effets plus graves. Ou il peut s'agir, d'anomalies plus importantes impliquant des gènes entiers comme des délétions (pertes) ou des translocations (échanges) de chromosomes ou de parties de chromosomes. Par exemple, une partie d'un chromosome peut se détacher pour aller se déposer sur un autre. C'est ce type de phénomène que l'on retrouve dans les leucémies myéloïdes chroniques où se produit une translocation entre les chromosomes.

On a identifié trois catégories de gènes qui, une fois altérées par des mutations peuvent participer à l'apparition du processus de cancérisation dans l'ovaire, Il s'agit :

- Des « proto-oncogènes » ; ils ont pour rôles de favoriser la prolifération normale des cellules.
- Des gènes « suppresseurs de tumeur » ils ont au contraire, pour rôles de freiner la prolifération normale des cellules ou des gènes qui permettent à la cellule de réparer son ADN lorsqu'il endommage la déficience de ces gènes joue un rôle-clé dans l'apparition des cancers.

On connaît déjà plus d'une centaine d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs, ainsi que de nombreux gènes de réparation de l'ADN. Les recherches en cours sur certains de ces gènes pourraient conduire à de nouvelles pistes de traitement [10].

.

Schéma de la cancérisation

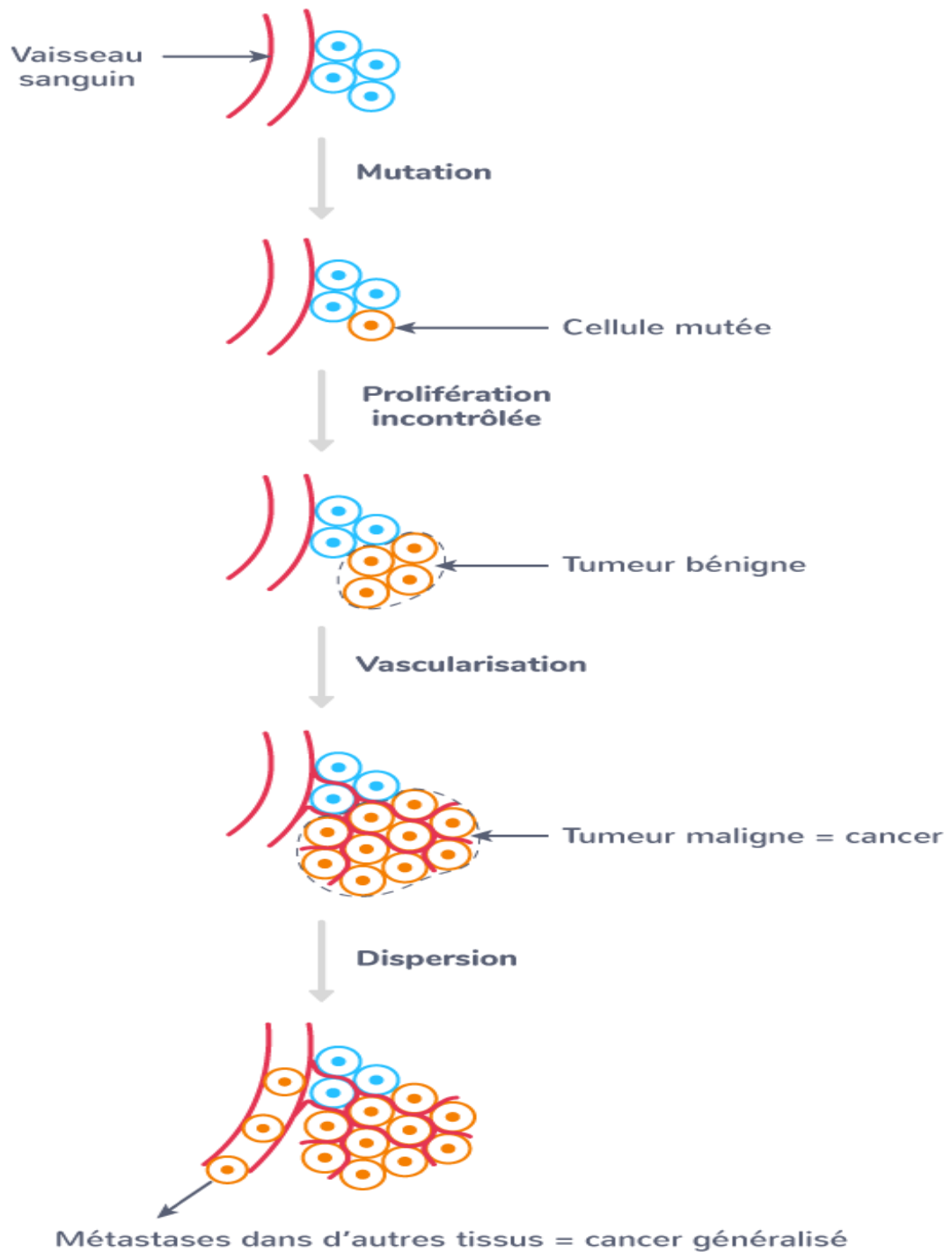


Figure 6 : Processus de cancérisation [19]

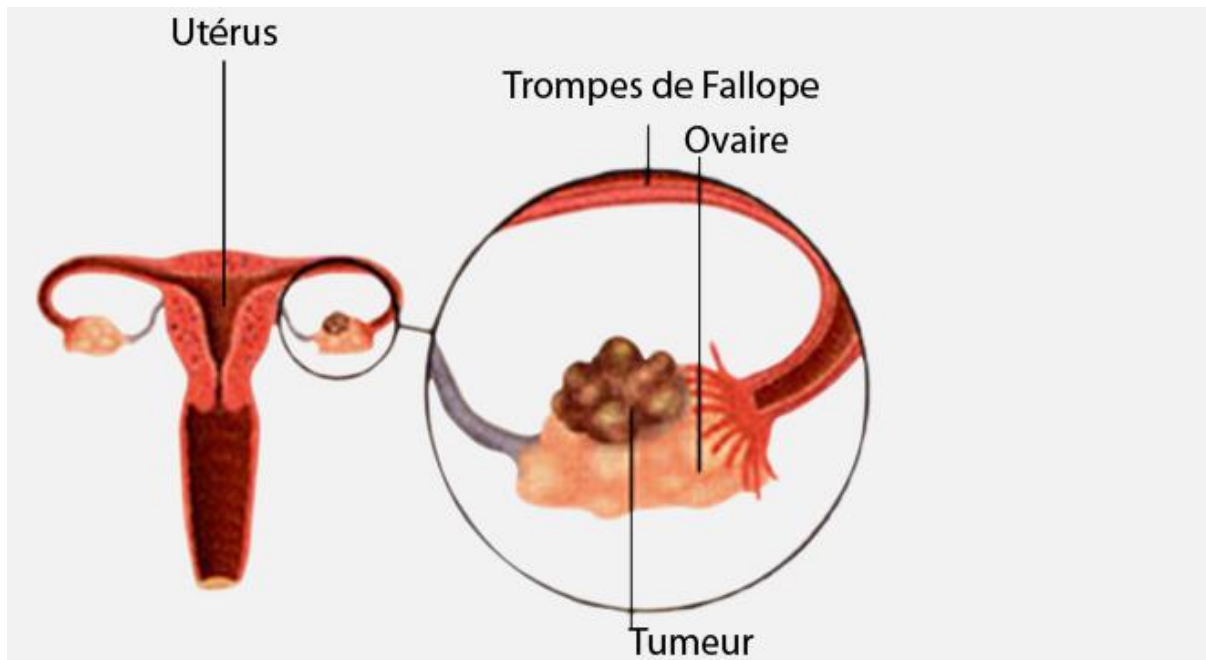


Figure 7: Coupe montrant un ovaire cancéreux [20]

2. Classification des tumeurs ovariennes : BOV, LMP et TOV

Il n'existe pas un mais plusieurs types de cancers ovariens, selon la nature des cellules touchées. Les tumeurs épithéliales sont les plus nombreuses, elles se développent à partir des cellules épithéliales et représentent 90 % des cas de cancers ovariens. Parmi ces tumeurs 10 à 15 % sont qualifiées de « borderline » ou de « frontière », ce sont des lésions dont l'évolution est plus favorable et la gravité moindre par rapport aux autres tumeurs épithéliales. En règle générale, elles sont facilement traitées par chirurgie. Les tumeurs non épithéliales représentent environ 10 % des cancers de l'ovaire, on distingue principalement les tumeurs germinales et les tumeurs stromales. Elles surviennent en général chez des personnes plus jeunes, voire adolescentes [21]. Lors de la découverte d'un cancer, il arrive ainsi que l'anatomopathologiste, le médecin en charge de l'analyse microscopique, n'arrive plus à définir l'origine de la cellule ; on parle de tumeur « indifférenciée ». A l'inverse, certaines tumeurs sont constituées de cellules peu différentes de la cellule d'origine ; elles sont dites « différenciées ». Au sein d'une tumeur, la perte des caractéristiques d'origine des cellules, autrement dit la perte de leurs

caractéristiques histologiques, constitue un des critères d'agressivité de la tumeur [18].

2.1 Classification par classe des tumeurs ovariennes

Selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), les trois classes tumorales majeures incluent les tumeurs bénignes (BOV), les tumeurs borderline dites à faible potentiel de malignité (LMP), et les tumeurs invasives (TOV).

2.1.1 Les tumeurs bénignes (BOV)

Les tumeurs BOV sont caractérisées par une prolifération épithéliale sans stratification cellulaire [22, 23].

2.1.2 Les tumeurs borderlines (LMP)

Les tumeurs LMP sont des tumeurs à faible potentiel de malignité. Elles présentent une prolifération épithéliale avec stratification sur plusieurs couches. [23, 24]. Ces tumeurs se développent en général à un âge plus précoce et progressent très lentement. Elles sont souvent limitées aux ovaires et sont liées habituellement à un bon pronostic. Ces tumeurs sont majoritairement bénignes avec certaines caractéristiques malignes, et peuvent à l'occasion progresser et se propager pour envahir d'autres tissus par micro invasions via des implants péritonéaux [25, 26]. Cependant, la survie après le diagnostic de cette classe de cancer ovarien demeure très bonne et peut atteindre 95% sur cinq ans [27].

2.1.3 Les tumeurs invasives (TOV)

Les tumeurs TOV sont cancéreuses et plus agressives, pouvant s'étendre au-delà des ovaires et former des métastases à distance. Ces tumeurs sont souvent bilatérales et se caractérisent par l'invasion stromales avec présence de larges zones nécrotiques. Aussi, elles présentent une prolifération épithéliale avec stratification, un plus grand nombre d'atypies cellulaires et un index mitotique

élevé [28]. Ce sont ces tumeurs qui sont les plus létales, avec un taux de survie à cinq ans d'environ 30%. [29].

2.2 Classification selon la localisation cellulaire

2.2.1 Les tumeurs épithéliales

Elles sont développées à partir du revêtement de l'ovaire. Elles représentent 70 % des tumeurs primitives de l'ovaire et 90 % des tumeurs malignes de l'ovaire. Elles peuvent être bénignes, malignes ou borderline [30].

2.2.2 Les tumeurs à cellules malpighiennes

Nous pouvons citer les tumeurs stromales ayant pour origine des cellules stromales ou des cordons sexuels, produisant des hormones menant au développement de traits masculins (androgènes) ou féminins (œstrogènes) chez les patientes [27].

2.2.3 Les tumeurs germinales

Elles représentent 20 % des tumeurs ovariennes. Elles sont bénignes dans 95 % des cas. Les plus fréquentes sont les tératomes dont le kyste dermoïde.

Selon l'OMS, il existe une variété de sous-types histologiques tumoraux déterminés selon le tissu auquel les tumeurs s'apparentent le plus. Plus spécifiquement, pour le cancer épithélial de l'ovaire, les sous-types sont ; séreux, endométriïde, mucineux, à cellules claires, à cellules transitionnelles (ou de Brenner), mixtes, et indifférenciées [31, 32].

3. Les différents stades du cancer de l'ovaire selon la FIGO

Pour déterminer le stade du cancer, les médecins s'appuient sur le système de classification défini par la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO). Dans cette classification, il existe quatre stades différents, numérotés de I à IV :

Le stade I correspond aux cancers limités aux ovaires (un ou les deux) ;

Le stade II correspond aux cancers ayant atteint d'autres organes du pelvis (ou petit bassin) notamment utérus, vessie, rectum ;

Le stade III se rapporte aux cancers qui se sont diffusés en dehors du pelvis, au péritoine ou aux ganglions lymphatiques situés derrière le péritoine ;

Le stade IV réunit les cancers qui présentent des métastases à distance (dans le foie, la rate et les organes situés en dehors de l'abdomen).

Les stades se décomposent en outre en trois sous-parties (A, B, C) donnant des précisions supplémentaires sur l'étendue du cancer.

Les stades IA, IB, IC et IIA déterminent des cancers de l'ovaire présumés précoces. À partir du stade IIB, on parle de cancer de l'ovaire à un stade avancé. [33]

On distingue également les cancers de l'ovaire en fonction de leur vitesse de développement et de leur niveau de différenciation cellulaire par rapport aux cellules normales.

- Le grade 1 ou bas grade correspond aux tumeurs les moins agressives qui se développent lentement et sont bien différenciées.
- Le grade 2 est un grade intermédiaire entre les grades I et III
- Le grade 3 ou haut grade correspond aux tumeurs les plus agressives se développant rapidement.

Le degré de différenciation est un facteur pronostic important [34].

Tableau I: Classifications anatomie-cliniques des cancers de l'ovaire
Correspondance FIGO – TNM [33]

Stades FIGO	Classification TNM	
I	T1	Tumeur limitée aux ovaires
IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte
IB	T1b	Tumeurs des deux ovaires, capsules intactes
IC	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
II	T2	Tumeur ovarienne étendue au pelvis
IIA	T2a	Extension à l'utérus et/ou aux trompes
IIB	T2b	Extension aux autres organes pelviens
IIC	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
III	T3 et/ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales
IIIA	T3a	Métastases péritonéales microscopiques
IIIB	T3b	Métastases macroscopiques
IIIC	T3c et/ou N1	Métastases macroscopiques > et/ou adénopathies métastatiques régionales
IV	M1	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)

IV. Epidémiologie

1. Epidémiologie descriptive du cancer dans le monde

On estime que le fardeau mondial du cancer a aujourd'hui atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur 11 meurent de cette maladie. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé à 43,8 millions.

L'Europe concentre 23,4 % du total des cas de cancer dans le monde et 20,3 % des décès dus au cancer, alors qu'elle ne représente que 9, % de la population mondiale. Les Amériques comptent 13,3 % de la population mondiale mais concentrent 21, % de l'incidence et 14,4 % de la mortalité dans le monde. Contrairement aux autres régions du monde, les proportions de décès par cancer en Asie et en Afrique (57,3 % et 7,3 %, respectivement) sont plus élevées que les proportions de cas d'incidence (48,4 % et 5,8 %, respectivement), car ces régions enregistrent d'une part une fréquence plus élevée de certains types de cancer associés à un pronostic plus défavorable et, d'autre part, des taux de mortalité eux aussi plus élevés, en plus d'un accès limité aux services diagnostics et aux traitements opportuns dans de nombreux pays.

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes (14,5 % du total chez les hommes et 8,4 % chez les femmes) et la principale cause de décès par cancer chez les hommes (22,0 %, soit environ un décès sur cinq). Suivi pour l'incidence par le cancer de la prostate (13,5 %) et le cancer colorectal (10,9 %), le cancer du foie (10,2 %) et le cancer de l'estomac (9,5 %). Le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez les femmes (24,2 %, soit environ un sur quatre des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les femmes dans le monde). Le cancer du sein est également la principale cause de décès par cancer chez les femmes (15,0 %), suivi par le cancer du poumon (13,8

%) et le cancer colorectal (9,5 %), qui sont également les troisièmes et deuxièmes types de cancer les plus fréquents chez elles, respectivement. Le cancer du col de l'utérus se classe quant à lui au quatrième rang pour l'incidence (6,6 %) et la mortalité (7,5 %). Le cancer de l'ovaire (CO) est la huitième néoplasie la plus fréquente chez les femmes et la cinquième cause de décès liés au cancer. [35]

Le cancer de la trompe de Fallope est une affection très rare. Il représente 1,98 % de tous cancers gynécologiques. C'est le plus rare des cancers de la filière génitale chez la femme. L'incidence annuelle est estimée entre 2,9 et 6,6 cas par million de femmes aux USA [8].

2. Épidémiologie descriptive du cancer en Afrique

La situation du cancer est plus qu'alarmante dans la majorité des pays de l'Afrique subsaharienne, avec un manque crucial d'infrastructures et d'équipements nécessaires à la prise en charge complète des patients. En plus de la multiplication des facteurs de risque, le nombre de nouveaux cas est estimé à plus d'un million en 2020. Les cancers représentent déjà entre 10 et 20% des pathologies sur le continent africain. Environ 70 % des décès par cancer surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [2]. D'après une étude la fréquence moyenne est de 200,2 cas pour 4 004 cas de cancers enregistrés de 1986 à 2006 au Burkina Faso. Selon les données du registre national des cancers du Niger entre 1992 et 2009, 7 031 cas de cancers ont été collectés. Le nombre de cancers enregistrés a significativement augmenté, de 186 cas en 1992 à 646 cas en 2009. Le cancer du sein (27,36 %) représentait le cancer féminin le plus fréquent, suivi du cancer du col de l'utérus (13,41 %) et du cancer de l'ovaire (8,83 %) [36].

3. Epidémiologie descriptive du cancer de l’ovaire en France

On estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancers (incidence) et à 157 400 le nombre de décès (mortalité) causé par le cancer en générale en 2018 [37]. Le cancer de l’ovaire occupe le 5^e rang des cancers féminins et représente 3,8 % de l’ensemble des nouveaux cas de néoplasie avec près de 5 200 nouveaux cas estimés en 2018. Par an le cancer de l’ovaire cause environ 3400 décès.

Le taux annuel d’incidence standardisé pour 100 000 femmes est de 7,5 et est en décroissance de 14 % entre 1990 et 2020. Durant son existence, environ une femme sur soixante-dix développera la maladie. L’incidence de ce cancer diminue depuis 1990 et cette tendance s’accroît depuis 2005. Elle a diminué en moyenne de 0,6 % par an entre 1980 et 2015 (9,1 cas par an pour 100 000 en 1980 contre 7,1 cas en 2015 [3]. Le cancer de l’ovaire est une maladie longtemps asymptomatique, rendant le diagnostic précoce très difficile. Deux cancers sur trois sont découverts à un stade avancé (stade IIIB ou IV avec envahissement péritonéal ou métastatique à distance). Il n’existe pourtant aucun test de dépistage satisfaisant. Ce cancer est associé à un pronostic très sombre.

4. Epidémiologie descriptive du cancer de l’ovaire au Sénégal

Au Sénégal, l’indice du cancer est de 10,12 cas sur 100.000 habitants soit 6,77% dont 2,6% représente le taux de cancer de l’ovaire avec 260 nouveaux cas et 211 décès en 2018 [38]. Le Sénégal dispose d’un Centre International de Cancérologie (CICD) créé en juin 2019 dans le cadre d’un partenariat franco-sénégalais. Il comporte un service de radiothérapie, un service de chimiothérapie avec reconstitution des cytotoxiques in situ et un centre d’imagerie diagnostique [39].

V. Facteurs de risques et de protection

Un cancer n'est jamais le résultat d'une cause unique. Il faut un ensemble de facteurs, qui plus est susceptibles d'interagir entre eux, pour que la maladie se développe. Un certain nombre de ces facteurs, externes et internes, ont été identifiés. [40] Les facteurs de risque du cancer de la trompe de Fallope sont peu compris. Puisqu'il s'agit d'un cancer si rare, des affections plutôt courantes sont peu susceptibles d'être des facteurs de risque. Par contre, un grand nombre de facteurs de risque du cancer de la trompe de Fallope sont les mêmes que ceux du carcinome épithélial de l'ovaire. Néanmoins le grand âge, salpingite chronique, l'infertilité sont des facteurs internes qui accentueraient le risque de développer le cancer de la trompe de Fallope. [8]

1. Les facteurs externes

Les facteurs externes sont liés à l'environnement (rayonnements, virus, produits industriels...) ou au mode de vie (tabac, alcool, alimentation...). On a ainsi des preuves que les agressions répétées de l'ADN des cellules par certains produits chimiques, comme le tabac, ou par des rayonnements (d'origine nucléaire ou solaire) favorisent l'apparition de cellules cancéreuses.

Des virus et des bactéries peuvent aussi être à l'origine de certains cancers, comme celui du col de l'utérus relié au papillomavirus humain, ou celui du foie relié au virus de l'hépatite B.

En agissant sur ces facteurs externes (en ne fumant pas, en limitant sa consommation d'alcool, en évitant de s'exposer trop au soleil, en ayant une alimentation saine et, lorsqu'il existe un vaccin adapté, en se faisant vacciner contre les virus à risque), on estime que 40% des cancers pourraient être évités. [40]

2. Les facteurs internes

Plusieurs facteurs tel que l'âge l'hérédité, les facteurs hormonaux, l'obésité peuvent être à l'origine du développement du cancer de l'ovaire.

2.1 Age

Le vieillissement joue en effet un rôle fondamental. Même si les cancers peuvent apparaître à tout âge, ils sont beaucoup plus fréquents à partir de 60 ans. Cela est dû au cumul des agressions externes subies par les cellules et, probablement, à une moindre efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN chez les personnes âgées. [40]

2.2 L'hérédité

On sait depuis de nombreuses années qu'une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire chez un parent du premier degré multiplie approximativement le risque par trois. [41]

Certaines personnes ont plus de risques de développer un cancer que les autres parce que, à leur naissance, elles portent déjà des mutations dans un ou plusieurs de leurs gènes, les mutations héritées de leurs parents sont présentes dans leurs cellules. [37]

Les mutations héréditaires prédisposant au cancer les plus connues concernent les gènes BRCA1 et BRCA2 ; Les personnes porteuses de cette mutation ont un risque sur deux de la transmettre à chacun de leurs enfants. Plus récemment, il a été confirmé que le risque était particulièrement élevé chez les femmes porteuses d'une mutation affectant le gène BRCA1 ou BRCA2, les deux gènes dont l'altération est responsable des formes héréditaires de cancer du sein. Les mutations pathogènes de BRCA1 confèrent un risque cumulé de développer un cancer de l'ovaire de 39 à 46%, alors que celles touchant BRCA2 confèrent un risque moindre, estimé de 12 à 20%. Lorsque le dépistage génétique est effectué chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, mais sans histoire familiale caractéristique, 5-8% d'entre

elles s'avèrent être porteuses de mutations constitutionnelles touchant soit BRCA1, soit BRCA2. [41, 42]

Seuls 5 à 10 % des cancers sont liés à la transmission d'une mutation héréditaire connue et, dans la plupart des cas, ils sont associés à des histoires familiales de cancer très évocatrices. [40]

2.3 Facteurs hormonaux

Les hormones gonadotropes (FSH et LH) agissent sur les fonctions des gonades femelles et surtout sur le processus de l'ovulation, les taux faibles de FSH ou les taux élevées d'androgènes entraînent une rupture répétée de l'épithélium de l'ovaire et pourrait aussi augmenter le risque d'une transformation malignes.

Il existe certains traitements de l'ovulation qui provoquent l'apparition du cancer de l'ovaire comme l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs (THS). Ainsi que l'utilisation des oestroprogestatifs peut augmenter le risque. [43]

2.4 Obésité

Elle est due à une haute consommation des graisses et de protéines qui augmentent le risque d'avoir le cancer de l'ovaire, mais on peut diminuer le risque par l'activité physique. [43]

3. Les facteurs protecteurs [44]

Les facteurs suivants sont associés à une réduction du risque de cancer de l'ovaire.

3.1 Un nombre important de naissances

Le risque de cancer de l'ovaire diminue avec le nombre de naissances chez une femme, l'effet maximal s'exerçant pour 5 naissances. La réduction du nombre total de cycles d'ovulation et une meilleure élimination des cellules précancéreuses pourraient expliquer cette diminution du risque.

3.2 L'allaitement

A un effet protecteur contre le développement du cancer de l'ovaire. Cet effet serait dû au fait que l'allaitement supprime l'ovulation, ce qui réduirait le nombre de cycles de la femme durant sa vie.

3.3 Les contraceptifs oraux

Ces médicaments suppriment l'ovulation et donc, exercent un effet protecteur. L'utilisation à long terme de contraceptifs oraux réduit le risque de cancer de l'ovaire jusqu'à 50 %. En outre, cette protection persiste plus de 30 ans après la dernière utilisation de la contraception.

3.4 La chirurgie gynécologique

La ligature des trompes est associée à une réduction du risque de cancer de l'ovaire. Cette observation n'est pas bien expliquée, mais on pense que ces interventions chirurgicales perturbent la circulation sanguine vers les ovaires et leur fonction (l'ovulation). Cela réduirait le nombre total de cycles ovulatoires d'une vie, et donc, le risque de développer un cancer de l'ovaire.

3.5 L'hystérectomie

Les femmes qui ont eu une hystérectomie (ablation de l'utérus) ont un moindre risque de cancer de l'ovaire. Les scientifiques ne savent pas exactement pourquoi. Toutefois, cette association pourrait s'expliquer par le fait que les changements qui se produisent après l'opération aux niveaux hormonaux favorisent la protection des ovaires contre le cancer.

VI. SymptomatoLOGIE

La tumeur ovarienne est souvent kystique mais du fait de la situation profonde des ovaires elle peut atteindre un volume important avant de provoquer des symptômes qui peuvent être très variés et ne sont jamais spécifiques. Le cancer de la trompe de fallope partage le même profil symptomatologique que celui du cancer de l'ovaire. Parmi ces symptômes nous avons :

- Des douleurs pelviennes ou abdomino-pelviennes plus ou moins vagues irradiant dans les lombes ou dans les régions inguinales
- Une augmentation de volume progressive de l'abdomen pouvant être due au volume tumoral et/ou à de l'ascite
- Des saignements ou des pertes génitales anormales
- Des troubles dus à la compression provoquée par la tumeur plus ou moins enclavée dans le petit bassin :
- Troubles du transit intestinal, constipation récente, faux besoins, subocclusion
- Dysurie ou pollakiurie ou incontinence par compression vésicale
- Plus rarement œdème d'un membre inférieur ou phlébite ou sciatalgie par compression veineuse ou radiculaire
- Une dyspnée peut-être révélatrice due à un épanchement pleural concomitant à l'ascite.
- Perturbations locales liées à la masse tumorale : pertes urinaires, douleurs pelviennes, augmentation du volume de l'abdomen, sensation de pesanteur ou d'inconfort au niveau abdominal.

Une symptomatologie banale peut être évocatrice d'un simple inconfort abdominal associé à une longue période d'évolution de la maladie. Devant une symptomatologie aussi vague et peu caractéristique il faut savoir penser au cancer de l'ovaire et procéder à un examen gynécologique soigneux. Aucun de ces

symptômes n'est spécifique ; ils peuvent être provoqués par une autre maladie, bénigne, de nature gynécologique ou non. [45, 46]

VII. Diagnostic

Chaque année, plusieurs femmes apprennent qu'elles ont un cancer, le plus souvent tardivement. Les moyens de diagnostic du cancer de l'ovaire et de la trompe de Fallope sont les mêmes. Les différents examens pratiqués sont le plus souvent l'examen physique l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

1. Examen physique

Elle se fait par palpation tout autour de la zone pelvienne en fonction de l'âge chez la femme la perception ou non par le toucher peut-être dû à une anomalie. Rappelons qu'après la ménopause, les ovaires ne sont en principe plus palpables, ainsi leur perception est considérée comme anormale et doit conduire à une échographie. [45]

2. Echographie

L'échographie doit être considérée comme le véritable prolongement de l'examen physique. Il s'agit d'un examen d'une sensibilité extrême capable de repérer de simples follicules à la surface de l'ovaire. L'échographie permet l'exploration des ovaires, de l'utérus et de sa cavité, de la cavité péritonéale, du foie, des reins et dans des circonstances favorables des chaînes ganglionnaires rétropéritonéal. Elle peut être pelvienne ou endovaginale. [45]

3. L'imagerie par résonance magnétique

Cet examen est prescrit uniquement dans les cas où l'échographe n'arrive pas à déterminer précisément la nature du kyste. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet en effet d'obtenir des images plus précises de l'organisme. [46]

VIII. Traitement

Le cancer de l’ovaire et de la trompe de Fallope ont les mêmes procédures thérapeutiques du fait de leurs similitudes histo-pathologiques. Le traitement est toujours choisi en fonction de la situation personnelle. Il dépend avant tout des facteurs suivants :

- Le type de tumeur (carcinome épithélial de l’ovaire, tumeur borderline, etc)
- Le stade de la maladie
- L’analyse du tissu cancéreux
- L’âge et l’état de santé général

1. Objectifs du traitement:

Les objectifs visés et les principes thérapeutiques varient en fonction du type de tumeur et du stade de la maladie. Ils peuvent être :

- ⊗ Curatif : se dit d’un traitement qui vise à obtenir la guérison.
- ⊗ Palliatif : se dit d’un traitement qui atténue les symptômes d’une maladie ou freine sa progression sans obtenir de guérison. Chaque fois que la situation le permet, on applique un traitement curatif. Pour le cancer de l’ovaire, les chances de guérison sont les plus grandes lorsque la tumeur peut être entièrement excisée chirurgicalement.
- ⊗ Complètement en raison de sa taille ou de sa localisation, une chimiothérapie peut permettre d’obtenir de bonnes chances de guérison. Lorsque des métastases sont déjà présentes dans d’autres organes, la guérison est plus difficile à obtenir. Lors de récurrence après un premier traitement, il n’est en général plus possible de guérir de la maladie. On peut toutefois freiner la progression de la tumeur et ralentir l’évolution de la maladie tout en atténuant les symptômes et en maintenant une qualité de vie aussi bonne que possible.

[47]

2. Les moyens thérapeutiques :

Pour la prise en charge du cancer en général plusieurs méthodes existent nous pouvons citer le traitement chirurgical la radiothérapie l'hormonothérapie l'immunothérapie et la chimiothérapie. En ce qui concerne le traitement de ces deux cancers on a essentiellement recours à la chirurgie et à la chimiothérapie. [41]

2.1 La chimiothérapie [48]

La chimiothérapie regroupe l'ensemble des molécules anti-tumorales pouvant atteindre la tumeur et éventuellement les cellules métastatiques afin de ralentir la prolifération et ou d'induire la mort de la cellule cancéreuse. Plusieurs classes de médicaments sont à dénombrer dans cette technique de prise en charge du cancer dans ce sens nous pouvons citer les agents alkylants, intercalant, antimétabolique et antimitotique.

2.1.1 Les agents alkylants

Ce sont des médicaments capables de fixer un groupe alkyl (NCH_2) sur des acides nucléiques (ADN) ou des protéines. Selon le mécanisme, il existe 2 groupes, les composés induisant des liaisons avec l'ADN, et les composés induisant ou stabilisant les coupures de l'ADN. Dans les 2 cas, l'alkylation empêche la réplication et la transcription conduisant à la mort cellulaire. Ce groupe se subdivise en plusieurs familles dont les **sels de platine**, Cette classe regroupe trois molécules couramment utilisés. Ils sont représentés par la figure 8.

La cisplatine, CISPLATINE TEVA 1 mg/ml : prend en charge les cancers génito-urinaires et des voies respiratoires.

L'oxaliplatine, OXALIPLATINE TEVA 5 mg/ml : il intervient dans le traitement de première intention des cancers du côlon et du rectum.

La carboplatine, CARBOPLATINE TEVA : Indiqué contre le cancer de l'ovaire, et le cancer bronchiques à petites cellules.

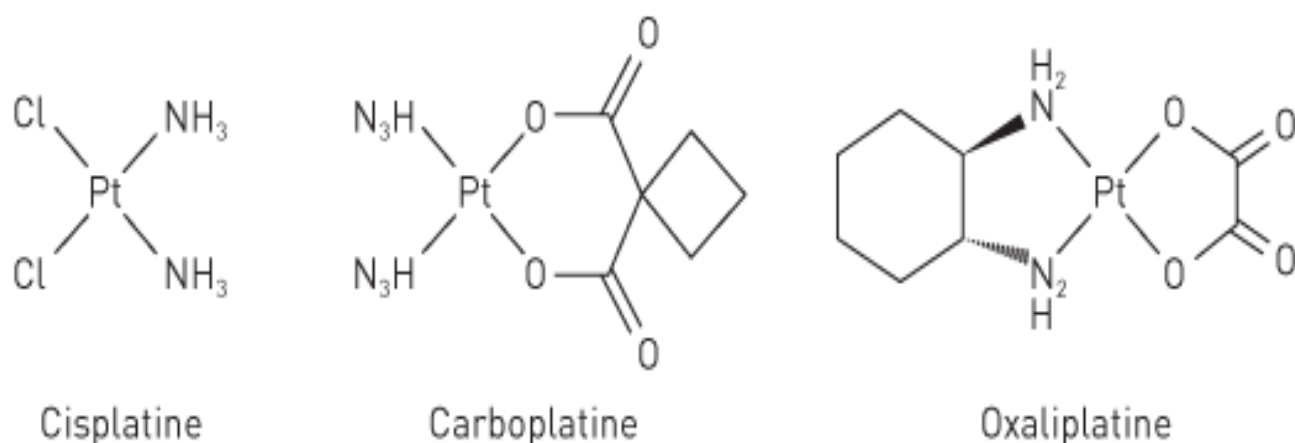


Figure 8: Structure chimique du cisplatine, du carboplatine, oxaliplatine [48]

2.1.2 Les agents intercalants

Ces composés s'intercalent entre les brins d'ADN et provoquant leur détorsion et une modification de la topologie des bases nucléaires. Les principaux médicaments utilisés sont souvent extraits de champignons, d'où le terme générique d'antibiotique. A leur actif, nous avons la famille des bléomycines, les actinomycines et les anthracyclines. Sur le marché nous retrouvons la DCI suivant : **Idarubicine**, indiqué dans la prise en charge des leucémies et des lymphomes. **Doxorubicine** et **Adriblastine** intervient dans le traitement des cancers du sein, de l'ovaire et du poulmon.

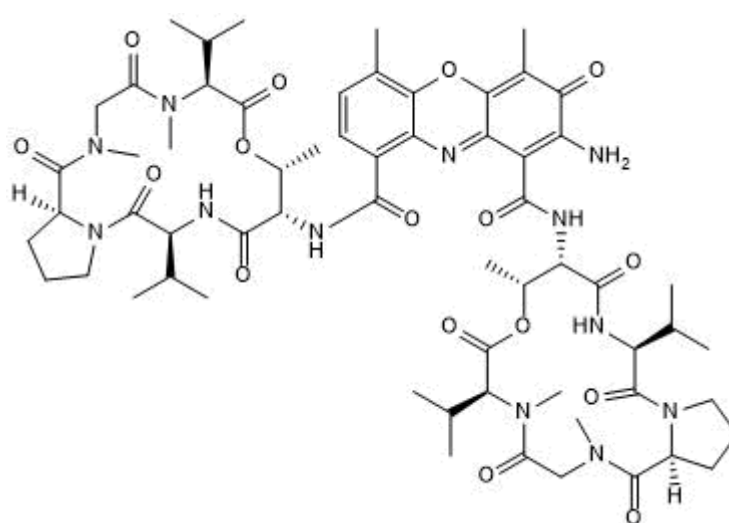


Figure 9: Structure chimique de l'actinomycine [48]

2.1.3 Les antimétabolites

Ces médicaments interfèrent avec les acides nucléiques soit par inhibition de la biosynthèse des acides nucléiques soit par incorporations dans les acides nucléiques par analogie structurale de certains anti-métabolites (faux substrats) avec les dérivés puriques et pyrimidiques). Ils effectuent une substitution aux métabolites fondamentaux lors de l'étape de l'incorporation cellulaire puis s'oppose au métabolisme normal. Ce groupe se subdivise en plusieurs familles dont les anti-purines qui sont constitués de plusieurs composés.

Mercaptopurine, PURINETHOL® : Il prend en charge le traitement d'entretien leucémie aiguë.

Thioguanine, LANVIS® : Intervient dans le traitement de leucémie aiguë.

Cladribine, LEUSTATINE ® : Prends en charge également la leucémie.

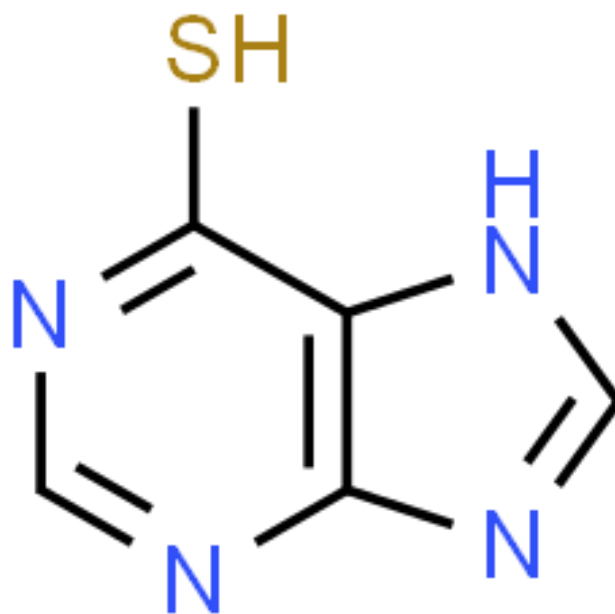
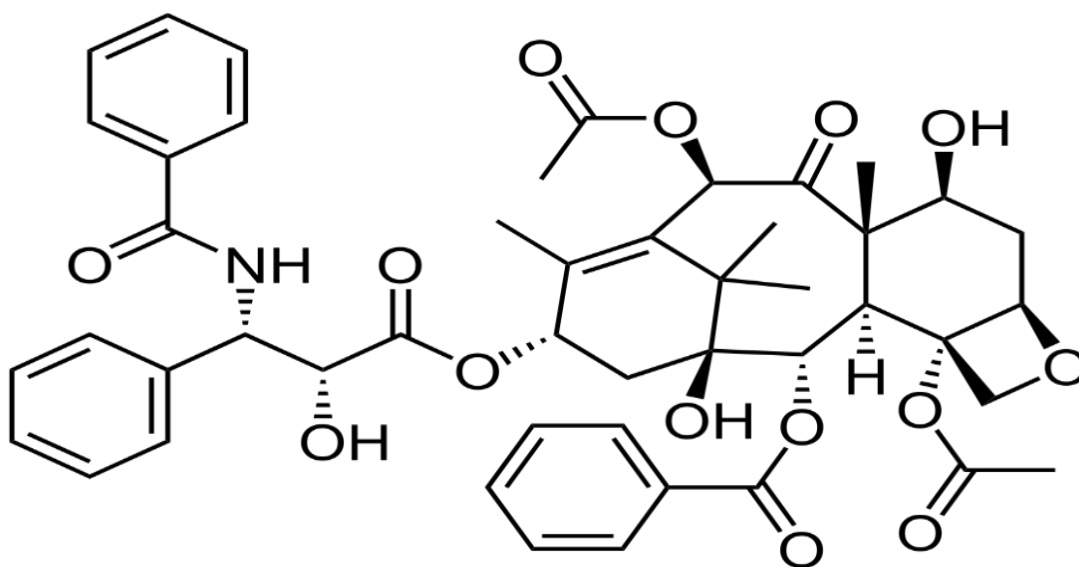


Figure 10: Structure chimique de la mercaptopurine [48]

Ils sont extraits des plantes telles que *Catharanthus roseus* vulgairement nommée la pervenche de Madagascar. Ils sont représentés par les taxanes ou taxoïdes. Nous avons le **Paclitaxel Taxol®** appelé « poison du fuseau mitotique », ils agissent sur la polymérisation des tubulines indiqué dans les cancers ovariens métastasés. Et **Docetaxel ®** ainsi que **Taxotère, ®** tous deux indiqués pour le Cancer de l’ovaire métastaté, du sein et du poumon.



3. Effets indésirables de la chimiothérapie anti-cancéreuse.

38

indésirables sont communs aux médicaments anticancéreux. Les anticancéreux cytotoxiques affectent les cellules normales en division et sont donc toxiques pour les tissus à prolifération rapide tels que la moelle osseuse, la muqueuse du tube digestifs et de la peau [50]. Leur toxicité liée à leur effet antiprolifératif est commune à tous les agents cytotoxiques. Nous pouvons citer

- Toxicité hématologique - Neutropénie - Thrombopénie – Anémie
- Toxicité gastro-intestinale - Nausée et vomissements - Diarrhées - Constipation
- Toxicité cutanéomuqueuse - Mucite - Pharyngite - cutanée
- Toxicité neurologique - Syndrome cérébelleux - Convulsions - Polynévrite

On constate qu'il y a beaucoup d'effets secondaires qui sont liées à l'utilisation de ces molécules. Ces effets secondaires sont d'intensités variables. Ils varient selon le médicament utilisé, les dosages utilisés et les personnes, car chaque sujet réagit différemment aux traitements. Certains effets secondaires peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou des conseils pratiques. C'est l'exemple des nausées qui constituent un véritable problème car rencontrées pour toutes les molécules anticancéreuses mais à des fréquences et intensité variables. Des traitements antiémétiques sont préconisés pour palier à cette gêne redoutée par les patients. On peut citer entre autre Alizapride connu sous le nom de Plitican[®], et Granisetron connu son le nom de Kytril[®] [51].

Les anti-cancéreux utilisés de nos jours ont apporté une véritable avancée thérapeutique dans la lutte contre le cancer, mais leurs effets secondaires indésirables quel que soit la classe thérapeutique sont considérable, et porte atteinte énormément à la qualité de vie du patient souffrant de cancers. Ceci constitue une importante limite à leur utilisation.

IX. Perspectives dans la prise en charge des cancers et développement de nouveaux anti-cancéreux

L'efficacité des anti-cancéreux actuels et les chances de rémission complète face aux cancers sont considérables. Néanmoins les effets secondaires qu'engendrent ces différentes thérapies citées plus haut, ne sont pas négligeables car de manière générale, elles ne détruisent pas seulement les cellules cancéreuses mais touchent aussi les cellules normales. Cet état de fait pousse les oncologues à rechercher de nouvelles thérapies qui allieront efficacité, sensibilité et tropisme vers les cellules cancéreuses uniquement. Ces recherches dans ce domaine, ont permis une progression continue au cours de la seconde moitié du XXe siècle, qui est en profonde mutation depuis quelques années. Dans la deuxième partie, nous présenterons le médicament utilisé dans le traitement des cancers. Le **RUBRACA®**, Ce médicament représente un exemple de thérapie ciblée dans le traitement des cancers.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DU RUCAPARIB

Introduction

Les tumeurs solides peuvent se développer dans n'importe quel tissu ; peau, muqueuses, os, organes, etc. Ce sont les plus fréquents puisqu'ils représentent 90% des cancers humains. Le traitement des tumeurs solides dépend des caractéristiques de la tumeur (ex : de la localisation de la tumeur, de son type histologique, de son stade, de la présence ou non de métastase). Afin de protéger l'ADN de nos cellules des agressions extérieures, il existe des mécanismes de réparation de l'ADN. Ces mécanismes sont nombreux. Lorsqu'un ou plusieurs mécanismes sont mutés et ne fonctionnent plus, cela peut donner naissance à des cellules mutées qui se multiplient de façon incontrôlée et créent des cancers. Certains d'entre eux peuvent être traités par la chimiothérapie à base de platine. Il s'agit d'une famille de molécules qui inhibe la réplication de l'ADN et conduit à la mort cellulaire des cellules cancéreuses. Néanmoins, la tumeur développe parfois des mécanismes de résistance à ce traitement. C'est là que prend le relais de la thérapie ciblée.

Les médicaments désignés sous le terme de thérapie ciblée sont dirigés contre des cibles moléculaires : récepteurs, gènes ou protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la transformation des cellules en cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes. Par opposition aux médicaments de chimiothérapie traditionnelle qui s'opposent, globalement, à la multiplication des cellules, les médicaments de chimiothérapie ciblée visent les mécanismes intimes de la cancérisation des cellules. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires, ce sont des petites molécules chimiques, c'est-à-dire des inhibiteurs de poly (ADP-ribose) polymérase ; ou d'inhibiteurs extracellulaires c'est-à-dire des médicaments biologiques tels que des anticorps monoclonaux [52]. En effet le médicament soumis à notre étude appartient à la classe de la chimiothérapie ciblée. Il est commercialisé sous le nom RUBRACA® et la substance active est le camsylate de rucaparib. C'est un puissant inhibiteur de la poly (ADP-ribose) polymérase ou (PARP) 1, 2 et 3, c'est une enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réparation de l'ADN. Rubraca (rucaparib) a été approuvé aux

USA par Food and Drug Administration (FDA) en 2016, pour le traitement des patients présentant une mutation délétère du gène BRCA (germinale et/ou somatique) associée à un cancer avancé de l'ovaire et qui ont été traités par deux chimiothérapies ou plus. Ensuite en 2018, pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un cancer épithélial récurrent des ovaires, des trompes de Fallope ou du péritoine primaire, qui répondent totalement ou partiellement à une chimiothérapie à base de platine [53].

Enfin en 2018 l'agence européenne des médicaments (EMA), de l'UE, l'a approuvé pour le traitement des patients sensibles au platine, récidivante ou progressive, mutée par le BRCA (germinale et/ou somatique), cancer épithélial des ovaires, des trompes de Fallope ou du péritoine primaire de haut grade (2). Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en mai 2018 par (le laboratoire Clovis Oncology) [54].

I. Objectifs

L'objectif principal de cette thèse était de procéder à une revue bibliographique permettant de collecter des informations actualisées sur les cancers en général et les modalités de prise en charge du cancer de l'ovaire et de la trompe de Fallope ou péritonéal. Nous avons insisté sur les informations scientifiques relatives à la pharmacologie et à la chimie de ce médicament ; RUBRACA. Les objectifs spécifiques sont :

- ♣ Décrire la méthode de synthèse du rucaparib.
- ♣ Déterminer les caractéristiques physico-chimiques du médicament.
- ♣ Décrire la pharmacologie du médicament.
- ♣ Déterminer les intérêts thérapeutiques et les inconvénients de ce médicament.

II. Méthodologie

La méthode de recherche a consisté à collecter les informations scientifiques des bases de données en ligne telles que l'OMS (organisation mondiale de la santé), INDC (institut national du cancer), SFPO (société française de pharmacie oncologique), DRUGBANK, PUBMED, Google scholar sciences direct. Cet inventaire a été réalisé également à l'aide d'une documentation constituée de publications, d'ouvrages scientifiques, tel que la RCP (résumé des caractéristiques du produit) et de manuscrit de thèse.

III. Structure chimique

RUBRACA® (rucaparib), est un inhibiteur de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) 1, 2 et 3. Il a pour formule brute $C_{19}H_{18}FN_3O$, son poids moléculaire est de 323,4 g/mol, il est décrit chimiquement comme le 8-fluoro-2- [4-(méthylaminométhyl) phényl] -3,10-diazatricyclo [6.4.1.0^{4,13}] tridéca-1, 4, 6,8 (13) -tétraén-9-one [55]. Sa structure chimique est représentée par la figure 12.

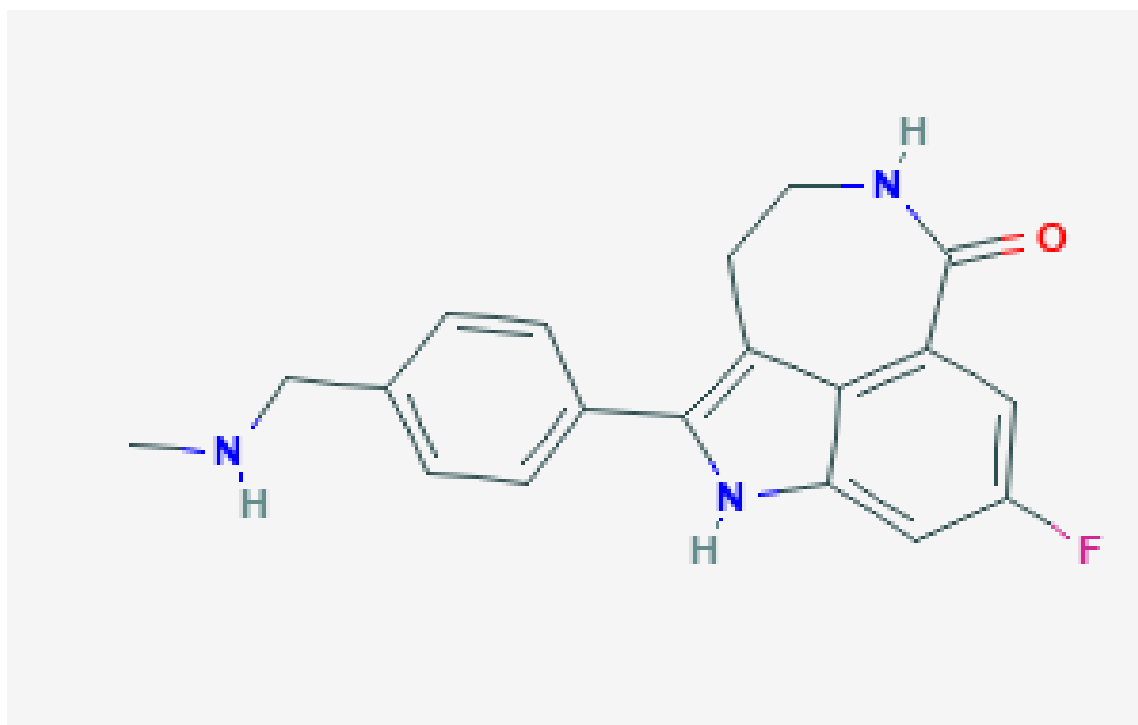


Figure 12: Structure chimique du rucaparib [55]

IV. Propriétés physicochimiques du rucaparib

Le rucaparib appartient à la classe des composés organiques 2-phénylindoles. Ce sont des indoles substitués en position 2 par un groupe phényle. Il fait partie de la sous classe des indoles. Il fait partit de la famille des phenylbenzamide. Il est soluble dans l'eau à raison de 1mg/ml [56].

V. Synthèse du rucaparib

La voie comporte 7 étapes linéaires et a un rendement global de 22%, avec des étapes clés comprenant la formation d'indole via une réaction de Leimgruber-Batcho et un couplage croisé de Suzuki pour l'introduction de la chaîne latérale. La synthèse est décrite ci-dessous dans la figure 13.

Le mode d'obtention commence par la synthèse du 6-fluoro-indole-4-carboxylate de méthyle **16** par condensation de DMF diméthyl acétal (DMF-DMA) avec le 5-fluoro-2-méthyl-3-nitrobenzoate de méthyle **14** dans du DMF à reflux pour donner le 6-fluoro-indole-4-carboxylate **16**. Le DMF unis ce reflux pour obtenir l'énamine **15** avec un rendement de 97 %, suivie d'une hydrogénation pour fournir l'indole **16** avec un rendement de 81 %. La réaction avec du 1-acétoxy-2-nitroéthane dans des xylènes à reflux en présence de t-butyl catechol a permis d'obtenir l'indole **17** avec un rendement de 89 %. La réduction par le zinc du groupe nitro suivie d'une lactamisation a permis d'obtenir le lactame à 7 chaînons **18** avec un rendement de 73 %. Le processus de bromation s'est produit sélectivement en position 2 de l'indole pour fournir le composé **19**, ce qui a permis la réaction de Suzuki avec l'acide 4-formylbenzène boronique qui a fourni l'aldéhyde **20** avec un rendement de 77 %. L'amination réductrice avec la méthylamine médiée par le cyanoborohydrure de sodium dans MeOH, a fourni le rucaparib avec un rendement de 68 % [57].

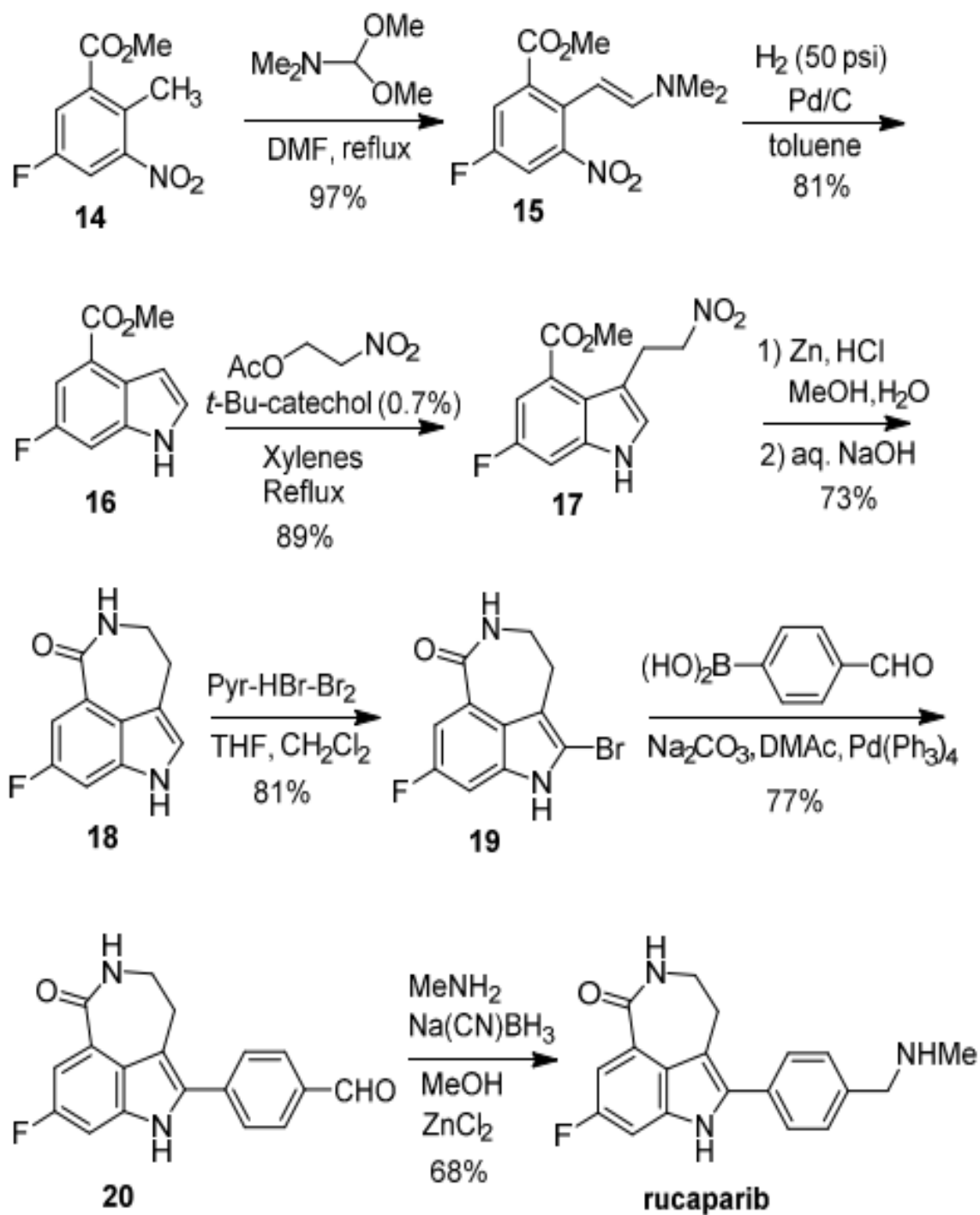


Figure 13 : Synthèse du chimique rucaparib [57]

VI. Pharmacologie du rucaparib

1. Mécanisme d'action

Les cibles principales du RUBRACA (rucaparib) sont les enzymes poly ADP ribose polymérase (PARP 1, 2 et 3) impliqués dans la réparation de l'ADN cellulaire.

1.1 Place de la poly ADP ribose polymérase ou PARP dans la réparation cellulaire

Les poly (ADP-ribose) polymérases (PARP) sont une famille d'enzymes apparentées qui partagent la capacité de catalyser le transfert d'ADP-ribose vers des protéines cibles. Ils sont actuellement au nombre de 17, dont au moins 5 sont considéré comme important pour la fonction cellulaire. Les PARP jouent un rôle important dans divers processus cellulaires, notamment la modulation de la structure de la chromatine, la transcription, la réplication, la recombinaison et la réparation de l'ADN. Les PARP repèrent les ruptures simple brin, ils se lient à l'ADN, en exposant la région endommagée aux enzymes de réparation (BER), qui restaurent le brin d'ADN. Ce processus permet ainsi la survie de la cellule. Malheureusement, les cellules cancéreuses contiennent également PARP-1, qui limite l'impact des médicaments anticancéreux qui ont pour mécanisme d'action l'endommagement de l'ADN. Voir La figure 14 ci-dessous dans la réparation des cassures simple brin par les PARP [58].

Réparation d'une cassure simple brin

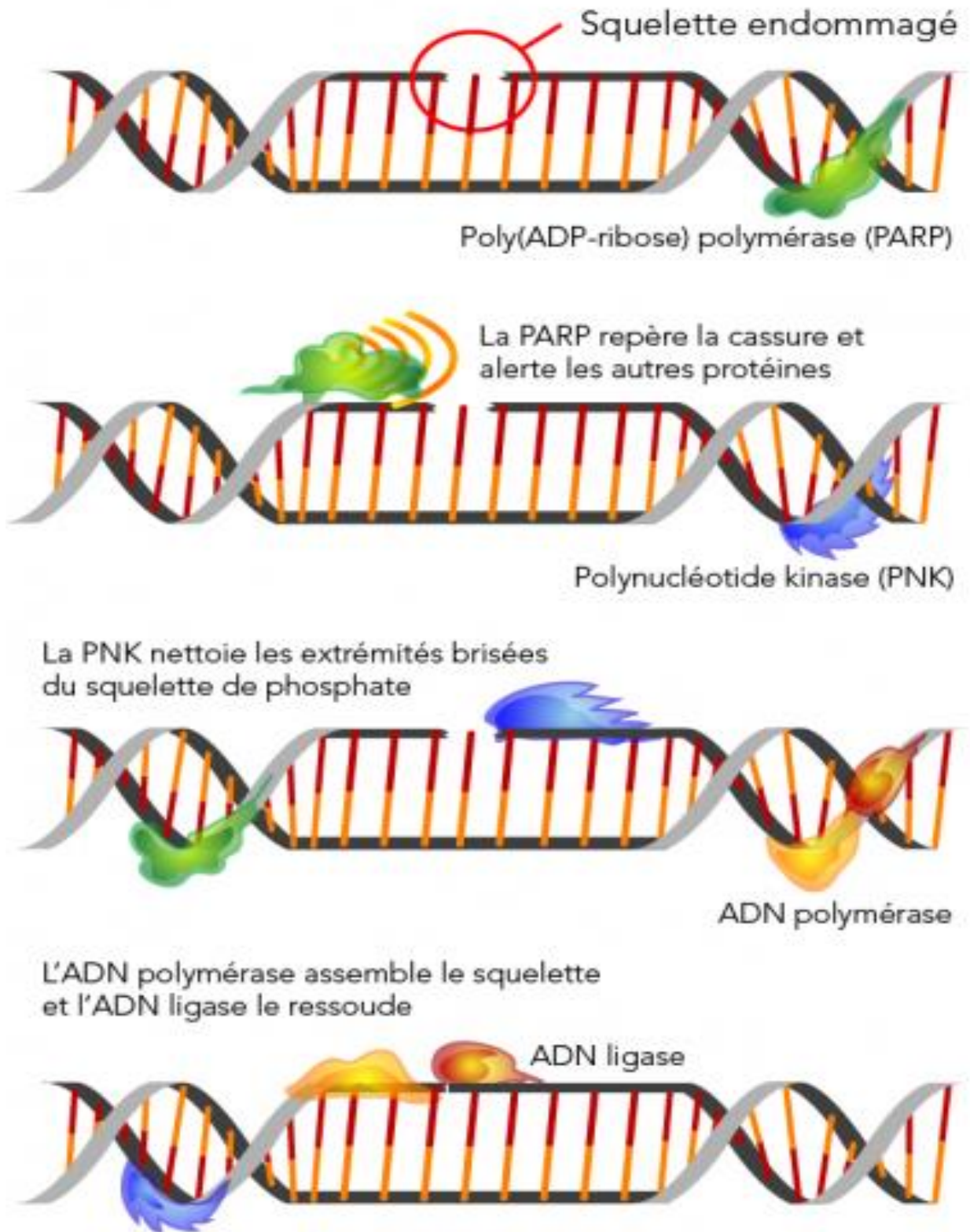


Figure 14 : Activité de la poly AD ribose polymérase [59]

1.2 Rôle des gènes BRCA 1 et 2 dans la prolifération de la cellule cancéreuse

Le gène BRCA1 (abréviation de breast cancer 1) est un gène humain découvert en 1990 par Mary-Claire King, appartenant à une classe de gènes suppresseurs de tumeur, qui maintiennent l'intégrité génomique afin de prévenir la prolifération incontrôlée de cellules mammaires. La protéine BRCA1 est multifactorielle. Elle est impliquée dans la réparation des dommages de l'ADN double brin, la régulation transcriptionnelle, ainsi que dans d'autres fonctions. Les variations du gène ont été impliquées dans un certain nombre de cancers héréditaires, comme le cancer du sein, des ovaires et de la prostate. Le gène BRCA1 est situé sur le bras long (q) du chromosome 17 au niveau de la bande 21. Ce gène composé de 22 exons codé par l'intermédiaire d'un ARN messenger, une protéine formée de 1 863 acides aminés. La protéine BRCA1 est directement impliquée dans la réparation de l'ADN endommagé dans le noyau de nombreux types de cellules normales. On pense que la protéine BRCA1 interagit avec la protéine RAD51 lors de la réparation de cassures de doubles brins de l'ADN, bien que les détails et l'importance de cette interaction soient encore l'objet de débats [60].

Ces cassures peuvent être causées par les rayonnements naturels ou d'autres expositions, mais aussi se produire lorsque les chromosomes échangent du matériel génétique au cours d'un type particulier de division cellulaire (spermatogénèse, ovogénèse la méiose). La protéine BRCA2, qui a une fonction similaire à celle de la BRCA1, interagit aussi avec la protéine RAD51. En agissant sur la réparation des dommages de l'ADN, ces trois protéines jouent un rôle dans le maintien de la stabilité du génome humain [61].

Généralement, un gène BRCA1 et/ou 2 muté donne une protéine qui ne fonctionne pas correctement car elle est anormalement courte. Selon les recherches, les protéines BRCA1 défectueuses ne sont pas capables de bloquer les mutations qui se produisent sur d'autres gènes. Ces défauts s'accumuleraient et pourraient

permettre aux cellules de se reproduire de façon incontrôlée pour former une tumeur. Le cancer de l'ovaire présente généralement des anomalies dans les voies de réparation de l'ADN, telles que la DRH, dues à des mutations BRCA ou autres. La figure 15 décrit le rôle du gène BCRA 1 muté dans la prolifération des cellules cancéreuses [62 ,63].

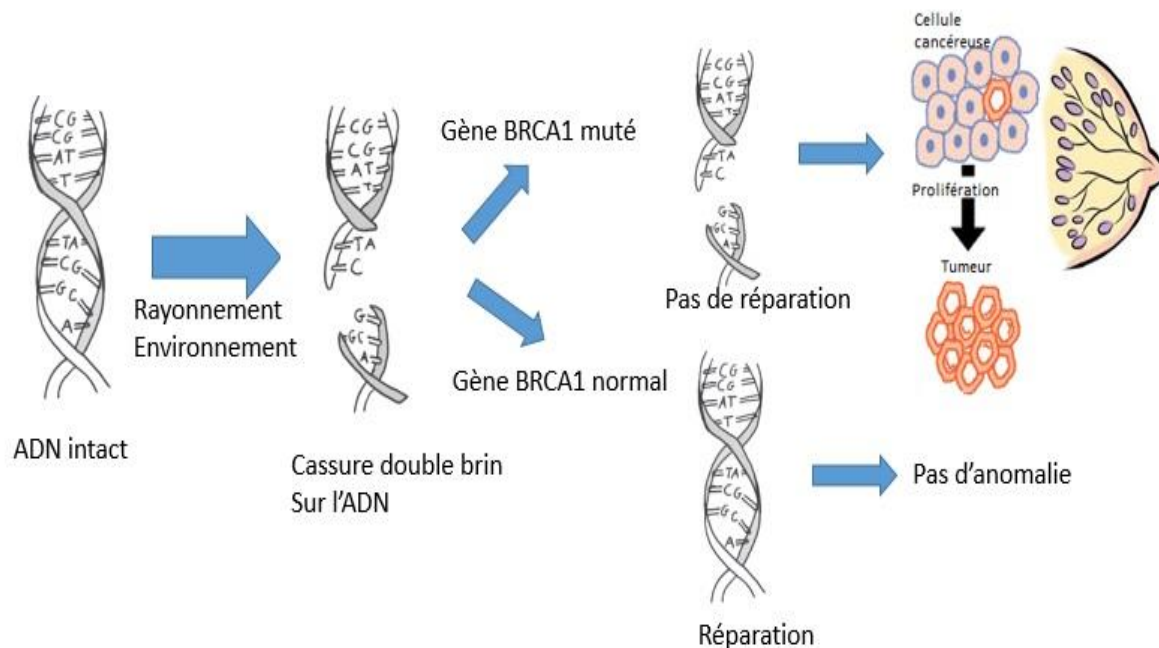


Figure 15 : Rôle du gène BRCA 1 muté dans la prolifération du cancer [64]

1.3 Le rôle de l'inhibiteur de la poly ADN ribose dans la prise en charge de la cellule cancéreuse

Le rucaparib est un inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), dont PARP-1, PARP-2 et PARP-3, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. Des études in vitro ont montré que la cytotoxicité induite par le rucaparib comprend l'inhibition de l'activité enzymatique de la PARP et le piégeage de complexes PARP-ADN, entraînant une augmentation des lésions de l'ADN, l'apoptose et la mort cellulaire. Il a été démontré que le rucaparib avait une activité anti tumorale in vitro et in vivo dans les lignées cellulaires présentant une mutation du gène BRCA par un mécanisme appelé létalité synthétique, qui requiert la perte de deux voies de réparation de l'ADN pour la mort cellulaire. Une augmentation de la

cytotoxicité induite par le rucaparib et de l'activité anti tumorale ont été observées dans les lignées cellulaires tumorales présentant des déficits de BRCA1/2 et d'autres gènes de réparation de l'ADN. Le rucaparib s'est avéré réduire la croissance tumorale dans des modèles murins de xénogreffes du cancer humain qui présentaient ou non des déficits de BRCA. Les figures 16 et 17 décrivent le mécanisme d'action du rucaparib dans la prise en charge des cellules cancéreuses [65].

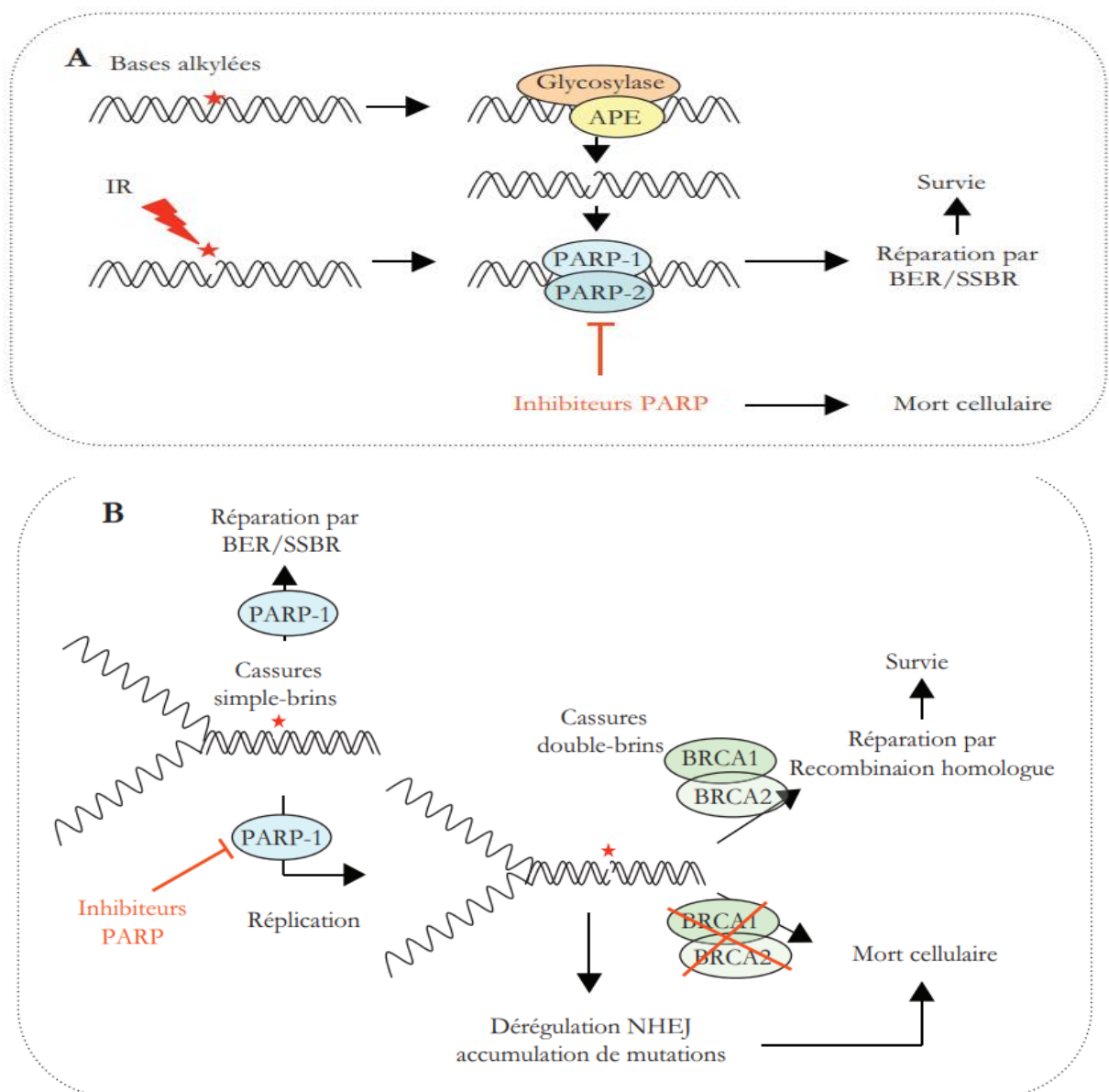


Figure 16: Mécanisme d'action de l'inhibiteur PARP [66]

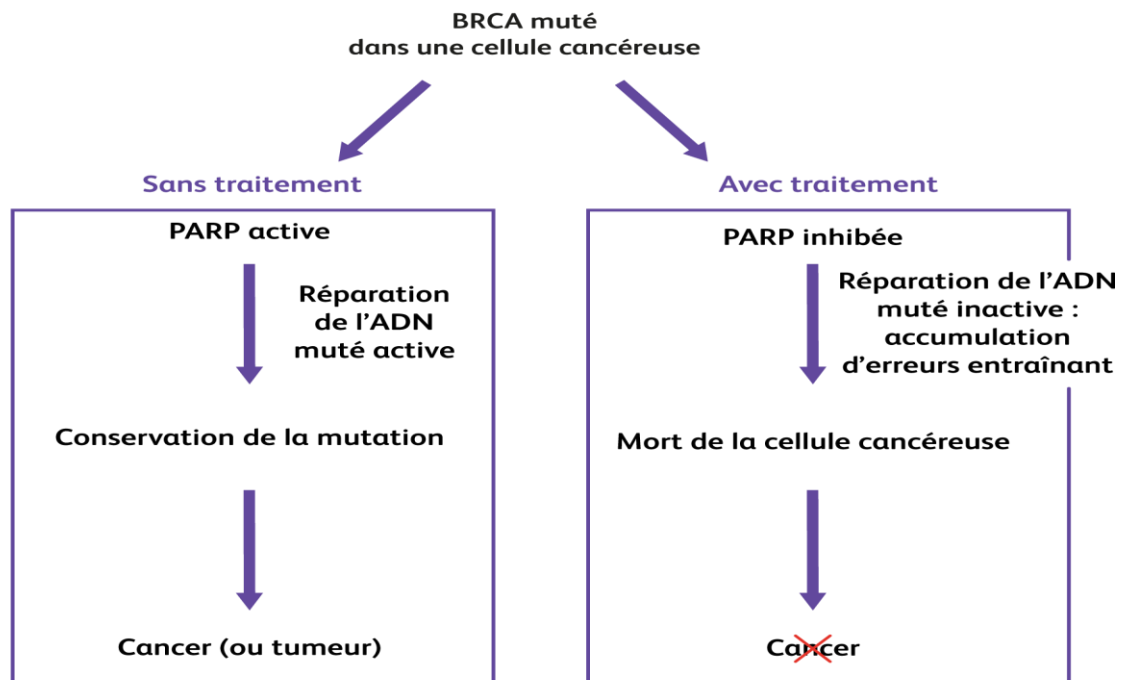


Figure 17 : L'intérêt du BRAC dans la prise en charge du cancer [67]

2. Pharmacodynamie et efficacités

2.1 Aspects pharmacodynamiques

Les inhibiteurs de PARP sont une nouvelle classe de molécule prometteuse en oncologie en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie et la radiothérapie. Cette classe regroupe plusieurs molécules telles que le rucaparib l'olaparib le talazoparib le niraparib. Le rucaparib est un puissant inhibiteur de la PARP à des concentrations nano molaires, avec une activité inhibitrice de la PARP potentiellement supérieure à celle de l'olaparib. Les CI 50 enzymatiques PARP1 et PARP2 pour le rucaparib (0,8 et 0,5 nM) sont plus favorables que celui l'olaparib (1,1 et 0,9 nM). C'est-à-dire que la concentration nécessaire requise in vitro pour occasionner une inhibition à 50% chez le rucaparib est inférieure par rapport à celle de l'olaparib [68].

Il a été démontré que le rucaparib diminue la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffe de souris de cancer humain avec ou sans déficiences en BRCA [56]. Après une dose unique orale ou intrapéritonéale de rucaparib chez des souris

porteuses de tumeurs, le médicament s'est accumulé et a été retenu dans les tumeurs et a inhibé les enzymes PARP pendant 7 jours. Par voie intraveineuse, le rucaparib a inhibé l'activité de l'enzyme PARP-1 de 90 % dans les lymphocytes du sang périphérique des patients atteints de mélanome métastatique, ou de cancer avancé de l'ovaire ou du sein. Une dose orale unique de 92 mg a inhibé l'activité enzymatique de la PARP-1 dans une proportion moyenne de 90%. L'activité enzymatique de C90 % en moyenne par rapport aux niveaux de prétraitement 24 heures après l'administration de la dose était nécessaire pour maintenir l'inhibition. Le seuil de cytotoxicité du rucaparib est accru dans les cellules cancéreuses présentant des mutations dans les gènes BRCA1 et 2 et d'autres gènes de réparation de l'ADN. Le rucaparib a montré des mécanismes cytotoxiques dépendants et indépendants de la PARP dans les cellules cancéreuses *in vitro*, le rucaparib était plus cytotoxique que l'olaparib [69].

Le rucaparib a montré des interactions synergiques ou additives avec des agents chimio thérapeutiques couramment utilisés *in vitro* et *in vivo*. Il a sensibilisé les cellules cancéreuses au platine, à la radiothérapie, à l'irradiation et aux produits radio pharmaceutiques. Le rucaparib est connu pour induire une vasodilatation, qui peut augmenter l'accumulation de médicaments cytotoxiques dans les cellules cancéreuses en augmentant la perfusion tumorale. Les mécanismes de résistance au traitement par le rucaparib sont la récupération de la DRH et les défauts de la jonction des extrémités non homologues. Le rucaparib est efficacement transporté par les transporteurs d'efflux multi drogues, tels que la BRCP et la P-glycoprotéine, ils peuvent donc limiter la biodisponibilité orale et la pénétration cérébrale du rucaparib. Le rucaparib peut compenser partiellement son efficacité en activant la voie de signalisation phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT ; et la voie de surexpression du gène INPP4B, qui régule négativement cette voie, a renforcé l'activité anti tumorale du rucaparib dans les cellules cancéreuses [70].

2.2 Etudes sur l'efficacité du traitement

Le rucaparib a été testé dans plusieurs formulations et contextes. Dans un premier temps, un essai de phase II, ouvert et multicentrique, a évalué l'administration de Rucaparib par voie intraveineuse puis par voie orale. Chez 78 patientes porteuses avérées de mutations BRCA-1 et 2 atteintes d'un cancer du sein (35 %) ou de l'ovaire (65 %) à un stade avancé, l'innocuité, la tolérance, les effets toxiques limitant la dose et la pharmacodynamique, ainsi que les profils pharmacocinétiques du médicament ont été déterminés. L'étude comprenait une courte phase d'augmentation de la dose (étape 1), utilisant des cohortes de 6 patients (3 BRCA1 et 3 BRCA2) à chaque niveau de dose. Et une phase de preuve de principe (étape 2) utilisant la dose (IV) sûre recommandée établie à l'étape 1. Au cours de l'étape 2, les patients ont été divisés en quatre groupes pour évaluer la réponse, sur la base de l'indice gastro-intestinal et pour évaluer la réponse, en fonction de la mutation germinale BRCA1 ou BRCA2 et du type de tumeur (sein ou ovaire). L'étude orale a d'abord porté sur la durée croissante du traitement (7, 14 et 21 jours) à la dose fixe de 92 mg une fois par jour dans un cycle de 21 jours. Des niveaux de dose plus élevés et une administration plus fréquente (deux fois par jour) ont ensuite été étudiés afin de déterminer la dose et le régime optimal de Rucaparib oral. Il a été bien toléré par les patients jusqu'à des doses de 480 mg par jour. L'analyse préliminaire des données sur la pharmacodynamie et la réponse clinique des 38 premiers patients traités ont suggéré qu'un schéma plus continu était nécessaire pour être efficace. Le recrutement de la cohorte (I.V) a été suspendu et le plan de l'étude a été modifié. Le schéma d'administration intermittente (5 jours sur 21), qui évaluait l'administration intraveineuse au lieu de l'administration orale, a été modifié ce qui a permis d'obtenir un taux de réponse objective (ORR) de seulement 2 %. Mais avec 41 % (18 sur 44) des patients ont atteint une maladie stable pendant un temps ≥ 12 semaines et 3 patients ont maintenu la maladie stable pendant plus de 52 semaines. L'ORR pour le Rucaparib oral était de 15%. Dans les cohortes traitées par voie orale, 81% (22 sur 27) des patientes étaient atteintes d'un cancer

de l'ovaire, qui ont été traitées en continu, ont obtenu une réponse complète/partielle ou une maladie stable sur un temps ≥ 12 semaines, avec une durée médiane de réponse de 179 jours (intervalle 84-567 jours). Sur la base de ces résultats, le développement clinique de Rucaparib s'est poursuivi avec le Rucaparib en tant qu'agent oral. Aucune toxicité limitant la dose (DLT) n'a été observée dans la phase(II) de l'étude. Les effets indésirables(EI) liés au traitement les plus fréquents étaient la fatigue (51 %, tous grades confondus) et les nausées (36 %, tous grades confondus). Aucun effet indésirable de grades 4 ou 5 n'a été signalé et aucun décès lié au traitement n'a été enregistré au cours de l'étude.

Cette étude a reconnu que le Rucaparib est actif dans les cas suivants du cancer de l'ovaire avec une mutation des gènes BRCA et qu'une administration orale suivie d'un dosage continu de Rucaparib est nécessaire pour une réponse optimale [71, 72, 73].

L'approbation du Rucaparib par la FDA était basée sur les données de deux essais cliniques multicentriques, étude 10 et ARLE2. Ils ont été réalisés chez des patients atteints de néoplasies ovariennes, mammaires et pancréatiques associées au gBRCA. "L'étude 10" (NCT01482715), a été réalisée dans le cadre de l'étude ARIEL2.

Dans la phase I (dosage croissant) de l'étude 10, 56 patients atteints de tumeurs solides (27 seins, 20 ovaires/péritonéales, 9 pancréatiques) ont été recrutés et traités par une dose orale continue de Rucaparib une ou deux fois par jour. Chez les patients atteints de cancer de l'ovaire associé au gBRCAm, le taux de réponse de la maladie (CR, PR, SD C24 semaines) était de 70 % aux doses de 300 mg une fois par jour. Un taux de réponse de 80% selon les critères RECIST et CA-125 a été observé aux doses de 600 mg deux fois par jour. La durée moyenne du traitement était de 5,7 mois. Aucun événement lié au traitement de grade (G) 4 n'a été signalé. Une myélosuppression de (G 2 et 3), dose-dépendante est survenue chez 50 % des patients, mais elle a pu être gérée avec une réduction de la dose. Les (EI) liés au

traitement avec une implication $\geq 10\%$ des patients comprenaient la fatigue (G 1, 2) (30 %), nausées (30 %), vomissements (23%), diarrhée (13%), anorexie (11%) ; anémie (G 2 ,3) (29%), thrombocytopénie (14 %) et neutropénie (29 %). Avec une tolérance acceptable et un bénéfice clinique encourageant, la dose recommandée de phase II (RP2D) a été déterminée à 600 mg deux fois par jour, avec des concentrations sériques maximales de 4 heures après l'administration. Tous les patients ayant répondu au traitement étaient porteurs de la mutation BRCA1et 2 et les réponses étaient évidentes dans les tumeurs sensibles et résistantes à la platine [71, 72, 73].

L'efficacité du rucaparib a été évaluée chez 106 patientes dans 2 études cliniques multicentriques, à bras unique, en ouvert, Study 10 et ARIEL2, chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif avec une mutation du gène BRCA, qui avait progressé après 2 chimiothérapies antérieures ou plus (la population en efficacité primaire). L'histologie de la tumeur était séreuse de haut grade chez 91,5 % des patientes, endométrioïde chez 2,8 % et mixte chez 4,7 %. Aucune patiente n'avait reçu de traitement antérieur par inhibiteur des PARP. Le statut du BRCA sur la base d'un test local était connu pour certaines patientes au moment de l'inclusion. Un test BRCA par un laboratoire centralisé a été réalisé rétrospectivement après l'inclusion des patientes. Les 106 patientes ont toutes reçu 600 mg de rucaparib deux fois par jour. Le principal critère d'efficacité des deux études était le taux de réponses objectives (TRO) évalué par l'investigateur RECIST. Une analyse de la survie sans progression (SSP) a également été effectuée. Les caractéristiques de la population de Study 10 avec 42 patientes étaient les suivantes : âge (compris entre 42 et 84), cancer de l'ovaire de haut grade (100 %), 3 lignes antérieures de chimiothérapie ou plus (36 %), délai médian depuis le diagnostic de cancer de l'ovaire de 43 mois (6 - 178), intervalle médian sans progression à compter du dernier traitement à base de platine de 8,0 mois (6,0 – 116,4). Les caractéristiques

de la population d'ARIEL2 avec 64 patientes étaient les suivantes : âge médian de 60 ans (33- 80), cancer de l'ovaire de haut grade (100 %), 3 lignes antérieures de chimiothérapie ou plus (78 %), délai médian depuis le diagnostic de cancer de l'ovaire de 53 mois (- 22 - 197), intervalle médian sans progression à compter du dernier traitement à base de platine de 7,6 mois (- 0,7 - 26,5). La plus grande partie de la population en efficacité primaire étaient platine-sensibles (n = 79, 74,5 %), platine-résistantes (n = 20, 18,9 %) ou platine-réfractaires (n = 7, 6,6 %). Les patientes porteuses d'une mutation germinale (g) du gène BRCA (n = 88, 83,0 %) ou porteuses d'une mutation somatique (s) du gène BRCA (n = 18, 17,0 %) ont été incluses. Dans le sous-ensemble des 79 patientes sensibles au platine, l'intervalle sans progression après la dernière dose de platine était compris entre 6 à 12 mois pour 55 (69,6 %) patientes et > 12 mois pour 24 (30,4 %) patientes. Les patientes sensibles au platine avaient reçu 2 (n = 47, 59,5 %), 3 (n = 28, 35,4 %), ou > 3 (n = 4, 5,1 %) lignes antérieures de chimiothérapie à base de platine. La proportion de patientes sensibles au platine présentant des mutations gBRCA et sBRCA était comparable à la population présentant une efficacité primaire avec n = 66 (83,5 %) et n = 13 (16,5 %) respectivement.

Quatre (5,1 %) des 79 patientes platine-sensibles au total avaient une maladie progressive comme meilleure réponse. Le TRO était similaire pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à mutation germinale du gène BRCA ou d'un cancer de l'ovaire avec mutation somatique du gène BRCA et pour les patientes présentant une mutation du gène BRCA1 ou une mutation du gène BRCA2. Le TRO, après examen radiologique indépendant de la population platine-sensible, était de 42/79, 53,2 % (IC à 95 % [41,6-64,5]).

Pour la population platine-résistante (N = 20), le TRO, après revue par l'investigateur, était de 35,0 % (IC à 95 % [15,4, 59,2], avec un taux de réponse complète de 5,0 %, et un taux de réponse partielle de 30,0 %. La durée médiane de la réponse était de 196 jours (IC à 95 % [113-NO]). La survie médiane sans

progression de la maladie était de 282 jours (IC à 95 % [218-335]) et la survie globale médiane était de 18,8 mois (IC à 95 % [12,9-NA]).

Pour la population platine-réfractaire (N = 7), il n'y a pas eu de répondeuses. La survie médiane sans progression de la maladie était de 162 jours (IC à 95 % [51-223]). La survie globale médiane n'a pas été atteinte dans cette population [74].

3. Propriétés pharmacocinétiques

3.1 Absorption

Chez les patients atteints du cancer de l'ovaire, après administration orale du rucaparib de 600mg 2fois/ par jour, la concentration plasmatique maximale (Tmax) à l'état d'équilibre était de 1,9h avec Cmax moyenne de 1940 ng/ml. La biodisponibilité orale absolue moyenne après une dose orale unique de 12 à 120 mg de rucaparib était de 36 %. La biodisponibilité orale absolue à 600 mg n'a pas été déterminée. Après un repas riche en matières grasses, la Cmax a augmenté de 20 % et le Tmax a été retardé de 2,5 heures, comparativement à une administration chez des patientes à jeun [74].

3.2 Distribution

In vitro, la liaison aux protéines du rucaparib est 70,2 % dans le plasma humain à des niveaux de concentration thérapeutique. Le rucaparib est préférentiellement distribué aux globules rouges avec un rapport de concentration sang/plasma de 1,83. Chez des patientes atteintes d'un cancer, après une dose intraveineuse unique de 12 mg à 40 mg de rucaparib, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 113 l à 262 l [74].

3.3 Biotransformation

Après administration d'une dose orale unique de rucaparib à des patients atteints de tumeurs solides, le rucaparib inchangé représentait 64,0 % de la radioactivité dans le plasma. In vitro, le rucaparib est principalement métabolisé par le CYP2D6

et, dans une moindre mesure, par le CYP1A2 et le CYP3A4. Le métabolite le plus abondant est le M324, un produit de désamination oxydative du rucaparib, représentant 18,6 % de la radioactivité dans le plasma. In vitro, le M324 était au moins 30 fois moins efficace que le rucaparib contre PARP-1, PARP-2 et PARP-3. Les autres métabolites mineurs représentaient 13,8 % de la radioactivité dans le plasma. Le rucaparib représentait 44,9 % et 94,9 % de la radioactivité retrouvée dans les urines et les fèces, respectivement, tandis que le M324 représentait 50,0 % et 5,1 % de la radioactivité retrouvée dans les urines et les fèces, respectivement [74].

3.4 Élimination

La demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne du rucaparib était de 25,9 heures. Après administration orale continue de 600 mg de rucaparib deux fois par jour, la clairance apparente varie de 15,3 à 79,2 L / heure tandis qu'elle variait de 13,9 à 18,4 L / heure, après une dose intraveineuse unique de 12 mg à 40 mg de rucaparib [74].

3.5 Excrétion

Après administration d'une dose orale unique de rucaparib de 600 mg aux patients, le taux moyen global de radioactivité récupéré était de 89,3 %, avec un taux moyen de récupération de 71,9 % dans les fèces et de 17,4 % dans les urines dans les 288 heures après l'administration. L'excrétion du rucaparib se fait principalement par voie fécale et accessoirement par voie urinaire [74].

4. Interactions médicamenteuses majeures [75]

Le RUCAPARIB comme tout autre médicament peut présenter des risques s'il est pris simultanément avec d'autres médicaments. Dans ce cas nous avons certains inhibiteurs et certains inducteurs qui peuvent respectivement majorer ou minorer les effets du rucaparib.

En présence de ces inhibiteurs, il surviendrait une augmentation des concentrations plasmatiques ce qui peut conduire à une majoration des effets indésirables du rucaparib.

- ‖ Inhibiteurs puissants de la BCRP tel que (ICLOSPORINE, TACROLIMUS, ABACAVIR, TAMOXIFENE, FUMITREMORGINE)
- ‖ Les inhibiteurs puissants de la P-g tel que (PROPAFENONE, ERYTHROMYCINE, SAQUINAVIR, CICLOSPORINE, METHADONE)
- ‖ Les inhibiteurs puissants du CYP1A2 (FLUVOXAMINE, CIPROFLOXACINE, NORFLOXACINE, ENOXACINE, OFLOXACINE)
- ‖ Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tel que (FLUCONAZOLE, VERAPAMIL, CLARITHROMYCINE, TELAPREVIR)
- ‖ Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 tel que (AMIODARONE, TERBINAFINE, CHLOROQUINE, CIMETIDINE, HALOPERIDOL, RITONAVIR)

Quant aux inducteurs ils auront tendance à diminution des concentrations plasmatiques du rucaparib entraînant un risque d'échec thérapeutique.

- ‖ Les inducteurs du CYP3A4 (ARBAMAZEPINE, RIFAMPICINE, RIFABUTINE, DEXAMETHASONE)
- ‖ Les inducteurs de la P-G (CARBAMAZEPINE, NEVIRAPINE, RIFABUTINE ET RIFAMPICINE)

VII. Indications thérapeutiques

Rubraca® est indiqué en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine, récidivant ou progressif, avec une mutation du gène BRCA germinale et/ou somatique, qui ont été traitées avec deux

lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine [69].

1. Formulation galénique

La substance active utilisée est sous forme de camsylate de rucaparib. Ce sont des comprimés pelliculés dont le contenu de l'emballage extérieur varie en fonction du dosage. Les comprimés RUBRACA® 200 mg sont de couleur bleu et de forme ronde, avec la mention « C2 » marqué sur un côté, RUBRACA® 250 mg de couleur blanche en forme de losange, avec « la mention C25 » marqué sur un côté et RUBRACA® 300 mg de couleur jaune, forme ovale, avec la mention « C3 » marqué sur un côté. C'est une substance à libération rapide. Les excipients utilisés pour la formulation du médicament sont : Cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon (de type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 4000 (E1521), talc (E553b), laque d'aluminium bleu brillant FCF (E133), laque d'aluminium carmin d'indigo (E132) et oxyde de fer jaune (E172). Le conditionnement se fait dans des flacons en plastique en raison de 60 comprimés pelliculés par flacon [76].

2. Modes d'administration et posologies

Rubraca est administré par voie orale et peut être pris avec ou sans nourriture. Les doses doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle à des heures fixe.

Voir le tableau 2 en annexe 1, le récapitulatif de la posologie du rucaparib.

La dose recommandée pour Rubraca® est de 600 mg deux fois par jour, équivalent à une dose quotidienne totale de 1200 mg, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Pour le traitement d'entretien, les patientes doivent commencer le traitement d'entretien par Rubraca au plus tard 8 semaines après avoir reçu leur dernière dose du schéma à base de platine [74].

2.1 Doses retardées ou manquées

Si une patiente vomit après avoir pris Rubraca, elle ne doit pas reprendre cette dose mais prendre la dose suivante au moment prévu.

Si une dose est oubliée, la patiente doit prendre la dose normale suivante de Rubraca au moment prévu [74].

2.2 Durée du traitement

Le rucaparib doit être pris pendant 28 jours dans un premier temps puis être renouveler pendant la phase d'entretien qui peut aller de 2 à 3 ans [56].

2.3 Adaptations posologiques

Les effets indésirables peuvent être pris en charge par des interruptions et/ou des réductions de dose en cas de réactions modérées à graves (CTCAE de grade 3 ou 4). L'ajustement de la posologie dans ce cas est résumé dans le tableau 3 en annexe 2.

Des élévations des transaminases hépatiques (aspartate aminotransférase [ASAT] et/ou alanine aminotransférase [ALAT]) surviennent en début de traitement et sont généralement transitoires. Des élévations du taux d'ASAT/ALAT de grade 1 à 3 peuvent être gérées sans modification de la dose de rucaparib, ou avec modification du traitement (interruption et/ou diminution de la dose). Les réactions de grade 4 nécessitent une modification du traitement. Voir le tableau 4 en annexe 3 pour la prise en charge des élévations de l'ASAT/ALAT allant du grade 3 à 4 [74].

VIII. Effets indésirables [74]

Le profil de sécurité global du rucaparib s'appuie sur des données recueillies auprès de 937 patientes incluses dans des essais cliniques portant sur le cancer de l'ovaire et traitées par du rucaparib en monothérapie.

1. Effets légers à modérés

Les effets indésirables les plus fréquents avec une incidence supérieure ou égale à 20 % sont les suivantes : **nausées, fatigue/asthénie, vomissements, Anémie, douleurs abdominales, élévation des (ALAT/ASAT) et du taux de créatinine.**

Des effets indésirables entraînant l'arrêt définitif du traitement sont survenus chez 10 % des patientes, la thrombocytopénie, les nausées, l'anémie, la fatigue l'asthénie étant les effets indésirables les plus fréquents à entraîner l'arrêt définitif du traitement.

2. Les effets modérés à sévères

2.1 Toxicité cardiaque

Dans des études de toxicologie avec des doses répétées, aucun effet cardiaque n'a été observé lors de l'administration du rucaparib par voie orale. Bien qu'aucun effet cardiaque n'ait été observé suite à l'administration orale, des effets cardiaques chez les patientes ne peuvent être exclus lorsque le rucaparib est pris par voie orale, en se basant sur les résultats des études par voie intraveineuse et les marges de sécurité.

2.2 Génotoxicité

Le rucaparib a induit des aberrations chromosomiques structurales lors du test d'aberrations chromosomiques des lymphocytes humains in vitro.

2.3 Toxicité hématologique

Pendant le traitement par rucaparib, des événements de myélosuppression (anémie, neutropénie, thrombocytopénie, cytopénie) ont été observés et ils surviennent généralement pour la première fois après 8 - 10 semaines de traitement par rucaparib. Pour les cas les plus sévères le Rucaparib doit être interrompu ou sa dose réduite conformément au tableau 2.

2.4 Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde

Des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde, y compris des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patientes ayant reçu du rucaparib. La durée du traitement par rucaparib chez des patientes qui ont développé un SMD/LAM variait de moins de 1 mois à environ 28 mois. En cas de confirmation de SMD/LAM après investigation d'une toxicité hématologique prolongée, le traitement par Rucaparib doit être arrêté.

2.5 Photosensibilité

Une photosensibilité a été observée chez des patientes traitées par rucaparib. Les patientes doivent éviter de s'exposer à la lumière directe du soleil car elles pourraient contracter des brûlures plus facilement pendant le traitement par rucaparib.

2.6 Toxicités gastro-intestinales

Des toxicités gastro-intestinales (nausées et vomissements) sont fréquemment rapportés avec le rucaparib. Il est important de prendre en charge ces événements de façon proactive afin d'éviter des événements prolongés ou plus sévères susceptibles d'entraîner des complications tels qu'une déshydratation ou une hospitalisation.

2.7 Toxicité embryo-fœtale

Rubraca® peut causer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte, sur la base de son mécanisme d'action et des résultats provenant d'études effectuées chez l'animal.

IX. Contre-indications [74]

Le rucaparib est contre indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au rucaparib ou à l'un de leurs excipients ainsi que dans certains cas.

1. Insuffisance hépatique

Les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en termes de leur fonction hépatique et des effets indésirables éventuellement présentés. Il n'existe pas de données cliniques pour les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, le rucaparib n'est pas recommandé pour une utilisation chez des patientes présentant une insuffisance hépatique sévère.

2. Insuffisance rénale

Le rucaparib n'est pas recommandé pour une utilisation chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère. Le rucaparib ne peut être utilisé chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère que si les bénéfices potentiels l'emportent sur le risque. Chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale modérée ou sévère, la fonction rénale et la survenue éventuelle de réactions indésirables doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

3. Fertilité

Sur la base d'études chez l'animal, l'impact de l'utilisation du rucaparib sur la fertilité ne peut être exclu. De plus, d'après son mécanisme d'action, le rucaparib peut affecter la fertilité humaine. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de Rubraca®.

4. Grossesse

Des études menées sur l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Sur la base de son mécanisme d'action et de données précliniques, le rucaparib peut causer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par rucaparib. Un test de grossesse

avant l'instauration du traitement est recommandée chez les femmes en âge de procréer.

5. Allaitement

Il n'existe aucune étude chez l'animal portant sur l'excrétion du rucaparib dans le lait maternel. On ne sait pas si le rucaparib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. Rubraca ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. En raison des potentielles apparitions de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités que présente le rucaparib, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par Rubraca et au cours des 2 semaines qui suivent la dernière dose.

X. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [74]

En raison de la gradualité des effets secondaires cités plus hauts, des précautions d'emploi doivent être mise en place dans l'optique d'une meilleure observance du traitement. Dans cette logique un tableau résumant les précautions à prendre dans les différents cas d'effets indésirables allant de grade 1 à 4 a été élaboré. Voir le tableau 5 en annexe 3.

Il est important de souligné que les femmes enceintes soient informées du risque potentiel pour le fœtus. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de Rubraca®. Un test de grossesse avant l'instauration du traitement est recommandée chez les femmes en âge de procréer.

Les patients sous traitement lorsqu'elles sont à l'extérieur, doivent porter un chapeau et des vêtements protecteurs, et utiliser un écran solaire et un baume pour les lèvres offrant un indice de protection solaire (IPS) de 50 ou plus afin de se prévenir d'éventuelles brûlure du a la photosensibilité du rucaparib.

Le Rucaparib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence en conduisant des véhicules ou en utilisant des machines est conseillée pour les patientes qui présentent de la fatigue, des nausées ou des vertiges durant le traitement par Rubraca[®].

DISCUSSION

Le cancer de l'ovaire (CO) est la huitième néoplasie la plus fréquente chez les femmes, et la cinquième cause de décès lié au cancer. Les États-Unis ont compté 22 440 nouveaux cas et 14 080 décès liés au cancer de l'ovaire en 2017. En raison de l'absence de détection précoce, environ 70 % des patientes touchées présentent une maladie avancée (stade II-IV de la FIGO) au moment du diagnostic, faisant ainsi du CO le plus meurtrier des cancers gynécologiques. L'âge de survenue moyens est de 60 ans [6]. Selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), les trois classes tumorales majeures de l'ovaire incluent les tumeurs bénignes (BOV), les tumeurs borderline (LMP), et les tumeurs invasives (TOV). D'après la localisation cellulaire nous avons Les tumeurs épithéliales elles sont développées à partir du revêtement de l'ovaire et représentent 70 % des tumeurs primitives de l'ovaire et 90 % des tumeurs malignes de l'ovaire. Les tumeurs à cellules malpighiennes et les tumeurs germinales qui représentent 20 % des tumeurs ovariennes, elles sont bénignes dans 95 % des cas [21]. Le cancer de la trompe de Fallope est une affection très rare. Il représente 1,98 % de tous cancers gynécologiques. C'est le plus rare des cancers de la filière génitale chez la femme. L'incidence annuelle est estimée entre 2,9 et 6,6 cas par million de femmes aux USA. Les patientes sont généralement ménopausées au moment du diagnostic. La plupart (> 95%) des cancers des trompes sont des adénocarcinomes [8].

Un cancer n'est jamais le résultat d'une cause unique. Il résulte d'un ensemble facteurs, qui interagissent entre eux. Il s'agit des facteurs externes qui concernent l'environnement (rayonnements, virus, produits industriels...) et le mode de vie (tabac, alcool, alimentation. Des facteurs internes, un grand nombre de facteurs de risque internes du cancer de la trompe de Fallope sont les mêmes que ceux du carcinome épithélial de l'ovaire. Les facteurs connus sont l'âge, les antécédents familiaux et la mutation des gènes BCRA. Environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Les Facteurs spécifiques

sont les variations hormonales dans le cas du cancer de l'ovaire et pour le cancer de la trompe de Fallope l'infertilité et la Salpingite chronique [40, 43]. Du fait de leurs similitudes histo-pathologiques le cancer de l'ovaire et de la trompe de Fallope partage une même symptomatologie (douleurs pelviennes saignement perte génitale anormale augmentation du volume abdominale), cette symptomatologie aussi vague et peu caractéristique est l'une des raisons de la détection tardive de ces cancers. Ils présentent une méthode de diagnostique commune (examen physique échographie et IRM) [45, 46]. Le traitement standard consiste en une chirurgie et/ou une chimiothérapie à base de platine et de taxane. Les chimiothérapies anticancéreuses sont souvent considérées comme des thérapeutiques qui induisent une toxicité importante. Ces toxicités peuvent être liées à leurs actions cytotoxiques sur les cellules normales de l'organisme. Malgré l'efficacité initiale de cette approche, 70 % des patientes à un stade avancé rechutent dans les 5 ans, et bon nombre d'entre elles développent une résistance aux médicaments, soulignant ainsi le besoin de nouvelles stratégies de traitement. La connaissance croissante de la base moléculaire des tumeurs malignes, ainsi que les progrès dans la compréhension de la génomique humaine et de ses mécanismes, conduisent à la recherche de nouvelles stratégies de traitement [50,51]. La génomique humaine et ses mécanismes conduisent à une sorte de médecine personnalisée et de thérapie ciblée, où des médicaments anticancéreux spécifiques ciblent des molécules impliquées dans la genèse et la croissance des tumeurs. Dans ce contexte, ces dernières années, une attention particulière a été accordée à l'étude des molécules impliquées dans les voies de réparation de l'ADN. [52] Les inhibiteurs de PARP sont une nouvelle classe de molécule prometteuse en oncologie en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie et la radiothérapie. Cette classe regroupe plusieurs molécules telles que le rucaparib l'olaparib le talazoparib le niraparib. Elles appartiennent à la classe de la chimiothérapie ciblée. Dans ce travail nous nous sommes penchés sur le rucaparib qui est un anticancéreux indiqué dans la prise en charge du cancer de l'ovaire et

de la trompe de fallope. Il présente une plus grande spécificité d'action envers les cellules tumorales et permettent d'obtenir des index thérapeutiques plus larges et, par conséquent, une moindre toxicité, contrairement à la chimiothérapie conventionnelle qui agit sans discrimination sur les cellules à division rapide des tissus normaux et sur les cellules tumorales. Cette absence de spécificité est à l'origine de nombreux effets indésirables qui limitent considérablement l'usage de la chimiothérapie, et contraint très souvent les thérapeutes à limiter les doses administrées [77, 78].

Le rucaparib est un indole tricyclique biodisponible par voie orale et un inhibiteur des poly (ADP-ribose) polymérases (PARP1), (PARP2), et (PARP3). La procédure de synthèse du rucaparib comporte 7 étapes linéaires et a un rendement global de 22%, avec des étapes clés comprenant la formation d'indole via une réaction de Leimgruber-Batcho et un couplage croisé de Suzuki pour l'introduction de la chaîne latérale [57]. Administrer à des doses de 600 mg deux fois par jour par voie orale, le rucaparib favorise la cytotoxicité des cellules cancéreuses en bloquant les voies de réparation de l'ADN. Le rucaparib se lie sélectivement aux PARP1, 2 et 3 et inhibe la réparation de l'ADN médiée par PARP. Cela augmente l'accumulation de cassures de brins d'ADN, favorise l'instabilité génomique et induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Ce processus permet d'améliorer la cytotoxicité des agents endommageant l'ADN et inverser la résistance des cellules tumorales à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Le Rucaparib présente une grande spécificité cytotoxique pour les cellules tumorales avec HRD préexistante, telles que les cellules possédant des mutations dans les gènes BRCA1 ou BRCA2 [79]. le rucaparib a démontré une plus grande efficacité par rapport d'autres inhibiteurs de la PARP. En effet in vitro le rucaparib est plus cytotoxique que l'olaparib. Les CI 50 enzymatiques PARP1 et PARP2 pour le rucaparib (0,8 et 0,5 nM) sont plus favorables que l'olaparib (1,1 et 0,9 nM) [68]. CI 50 la concentration médicamenteuse nécessaire pour une inhibition à 50 in vitro.

Pour déterminer l'efficacité du rucaparib plusieurs études ont été menées. Tout d'abord le rucaparib a été testé dans plusieurs formulations et contextes. Dans un premier temps, un essai de phase II, ouvert et multicentrique, a évalué l'administration de Rucaparib par voie intraveineuse puis par voie orale. Chez 78 porteuses avérées de mutations BRCA-1 et 2 atteintes d'un cancer du sein (35 %) ou de l'ovaire (65 %) à un stade avancé. L'administration intraveineuse a permis d'obtenir un taux de réponse objective (ORR) de seulement 2 %. Mais avec 41 % (18 sur 44) des patients ont atteint une maladie stable pendant un temps ≥ 12 semaines et 3 patients ont maintenu la maladie stable pendant plus de 52 semaines. Dans les cohortes traitées par voie orale, l'ORR pour le Rucaparib était de 15 %. Également 81 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui ont été traitées en continu, ont obtenu une réponse complète ou partielle et une maladie stable sur un temps ≥ 12 semaines, avec une durée médiane de réponse de 179 jours. Cette étude a reconnu que le Rucaparib est actif dans les cas de cancer de l'ovaire avec une mutation des gènes BRCA et qu'une administration orale suivie d'un dosage continu de Rucaparib est nécessaire pour une réponse optimale [71, 72, 73]. Ensuite pour l'approbation du Rucaparib par la FDA une étude a été menée. L'étude 10 à deux phases I et II. Ils ont été réalisés chez des patients atteints de néoplasies ovariennes, mammaires et pancréatiques associées au gBRCA. La phase I, a permis de déterminer la dose maximale tolérée à 600 mg deux fois par jour [71, 72, 73]. Une autre étude basée sur l'efficacité du rucaparib a été évaluée chez 106 patientes dans 2 études cliniques multicentriques, à bras unique, en ouvert, Study 10 et ARIEL2, chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif avec une mutation du gène BRCA, qui avait progressé après 2 chimiothérapies antérieures ou plus. Un test BRCA par un laboratoire centralisé a été réalisé rétrospectivement après l'inclusion des patientes. Le principal critère d'efficacité des deux études était le taux de réponses objectives (TRO) évalué par l'investigateur conformément à RECIST version une analyse de la survie sans progression (SSP) a également été effectuée. Les caractéristiques de

la population concernaient un cancer de haut grade. La plus grande partie de la population en efficacité primaire étaient platine-sensibles, platine-résistantes ou platine-réfractaires. Les patientes porteuses d'une mutation germinale (g) du gène BRCA ou porteuses d'une mutation somatique (s) du gène BRCA ont été incluses. Le TRO, après examen radiologique indépendant de la population platine-sensible, était de 53,2 %. Pour la population platine-résistante, le TRO, était de 35,0 % avec un taux de réponse complète de 5,0 %, et un taux de réponse partielle de 30,0 %. La durée médiane de la réponse était de 196 jours. La survie médiane sans progression de la maladie était de 282 jours et la survie globale médiane était de 18,8 mois. Pour la population platine-réfractaire, il n'y a pas eu de répondeuses. La survie médiane sans progression de la maladie était de 162 jours [74].

L'utilisation du rucaparib n'est pas sans effet sur l'organisme. Plusieurs effets indésirables ont été dénombrés allant du stade légère à sévère (vomissement nausée fatigue, anémie, élévation des ALAT/ASAT). Les plus sévères s'accompagnaient d'une toxicité embryo fœtale, génétique, cardiaque, gastro intestinal ainsi que le Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde ont souvent conduit à la réduction de la dose ou l'arrêt immédiat du traitement. Tous ces (EI) indiquent qu'il faut une surveillance minutieuse lors du traitement [74].

Bien que les inhibiteurs PARP présentent une grande avancée dans la prise en charge du cancer il est important de garder une attention particulière sur leurs utilisations à long termes. La famille des PARP sont une grande famille d'enzymes multifonctionnelles. Ils ne sont pas impliqués uniquement dans la prise en charge de la répartition d'ADN. Ils interviennent également dans d'autres processus biologiques de l'organisme. Un de ces aspects concerne le rôle de la PARP-1 et de son activité dans la méthylation de l'ADN dont le profil de distribution est souvent altéré dans le cancer. Les recherches actuelles décrivent une association de PARP-1 avec l'ADN méthylase de maintenance (DNMT1). L'absence de PARP-1 ou son inhibition conduit à une hyperméthylation globale des régions CpG. Dans ces

conditions, l'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs rendrait silencieux ces gènes cruciaux. Or ce processus fait l'objet de plusieurs essais cliniques en cours basés sur l'utilisation des inhibiteurs de méthylation. L'apport thérapeutique d'un protocole combiné inhibiteur de PARP-inhibiteur de méthylation mérite une considération. Des recherches récentes ont été effectuées sur des animaux afin de déterminer l'action de la famille des PARP sur d'éventuelles fonctions physiologiques de l'organisme. Elles ont permis de révéler la participation de PARP-1 dans le développement de la mémoire, l'implication de PARP-2 avec la tankyrase-1 dans l'adipogénèse et le rôle de (PARP-1 et PARP-2) dans la spermatogénèse et dans la maturation lymphocytaire. L'utilisation à long terme des inhibiteurs de PARP peuvent donc entraîner des perturbations physiologiques significatives. Il faut insister sur l'importance de la notion bénéfice/risque pour ces médicaments. Les résultats de plusieurs études précédentes permettent d'envisager un rôle « suppresseur de tumeurs » pour certaines des PARP caractérisées telles que PARP-4 et PARP-1. En effet, l'absence de PARP-4 accroît l'apparition de tumeurs coliques après traitement par le carcinogène diméthylhydrazine chez la souris et l'inactivation combinée de PARP-1 et du suppresseur de tumeurs p53 ou des protéines de réparation DNA-PK ou Ku80 augmente le développement de tumeurs spontanées. Cependant les observations expérimentales sur modèles animaux concernent encore que peu d'études. Elles imposent une vigilance et un suivi rigoureux dans l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs de PARP chez l'homme [80].

Toute fois le rucaparib a de nombreuses perspectives. Plusieurs essais sont en cours pour l'utilisation du rucaparib dans la prise en charge d'autres cancers. Nous pouvons citer :

Un essai de phase I sur les interactions médicamenteuses entre le rucaparib avec la caféine, la digoxine, l'oméprazole, la vitamine K ou la warfarine chez des patients atteints de tumeurs solides.

Un essai de phase I étudie l'absorption, le métabolisme et l'excrétion du rucaparib après l'administration d'une dose orale unique chez des patients atteints de tumeurs solides avancées

L'essai RIO a étudié l'activité du rucaparib en utilisant Ki67 comme marqueur de substitution chez les patientes atteintes d'un cancer primaire sporadique, triple négatif ou BRCA1/2-positif

Des essais de phase II étudient le rucaparib dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Un essai de phase II évalue le rucaparib dans le cancer du sein.

Le programme pivot du rucaparib dans le cancer de l'ovaire est en cours et comprend deux essais de phase III, ARIEL3 et ARIEL4. Ces essais évaluent le rucaparib en traitement d'entretien (ARIEL3). L'essai ARIEL4 compare le rucaparib à une chimiothérapie standard.

Une étude de phase II est prévue pour évaluer le rucaparib en association avec le bevacizumab (en tant que traitement d'entretien de première ligne). Un essai de phase Ib est prévu en collaboration avec Genentech pour étudier l'association du rucaparib et de l'atezolizumab chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé [81].

CONCLUSION

Le cancer constitue actuellement dans le monde, un problème majeur de santé publique, marqué par une augmentation continue des taux de mortalité et d'incidence aux cours des dernières décennies. Les données statistiques de l'OMS montrent que, la prise en charge des cancers représente une réelle difficulté dans le monde, surtout dans les pays en voie de développement tel que le Sénégal et ce, malgré les diverses thérapies qui sont déjà disponibles. Cette recherche assidue de nouveaux médicaments contre le cancer a conduit au développement d'une nouvelle stratégie de traitement d'anticancéreux dénommée thérapie ciblée. Elle compte à son effectif plusieurs sous-groupes pour la plus part très sélectifs dans leur mécanisme d'action. C'est le cas des inhibiteurs de la poly (ADP ribose) polymérase qui fait partie intégrante de ce groupe et représentent une classe prometteuse de nouvelles molécules. Cette classe d'anti-tumoraux a récemment donné le jour à de nouveaux médicaments tels que le RUBRACA® qui a fait l'objet de ce travail. Notre travail de thèse a donc consisté à exploiter les études et les informations scientifiques relatives à la pharmaco chimie de cette molécule. Ainsi, nous pouvons affirmer que les inhibiteurs de la poly (ADP ribose) a un énorme potentiel dans les traitements contre le cancer. Le RUCAPARIB continue de prouver son efficacité respectivement dans le cancer de l'ovaire. Néanmoins, son utilisation n'apparaît pas sans limite, et l'apparition de résistances ou encore l'absence de réponse thérapeutique en dépit de l'expression avérée de la cible moléculaire pose la question de l'optimisation des critères de prescription. De plus, s'il permette une prise en charge efficace et présente une administration aisée, il n'est pas dénué d'effets indésirables. Ils pourraient constituer un frein à l'utilisation de la molécule, voire l'arrêt du traitement suivant certains critères bien définis. Nonobstant le fait que ces cancers concernent une minorité de la population des cancéreux. Le rucaparib n'est actuellement disponible qu'en Europe et en Amérique. En effet même si le cancer touche plus les pays développer en terme d'incidence l'Afrique reste néanmoins très en retard sur la prise en charge des

cancers plus précisément en Afrique francophone. L'absence des médicaments anticancéreux tel que le rucaparib en Afrique est également dû à leurs prix exorbitants (2610,64 euro ce qui équivaut à 16996916 de francs). En effet les autorités politiques de nos pays devraient trouver le moyen de faire parvenir ces nouveaux médicaments et les subventionner afin de les mettre à la portée des populations qui en ont besoin car il est vrai que de nombreuses thérapies existent mais posent un problème d'accessibilité. Les états Africain devraient insister sur la disponibilité des registres des cancers, car ils sont très importants. Ils permettent de connaître les différents types cancers, leurs comportements dans la population et d'avoir des données plus exactes. Dans notre travail nous avons rencontré des difficultés dans la collecte des données sur le cancer concernant les pays en voie de développement (Afrique francophone) les données ne sont pas mises à jour régulièrement et sont la plupart du temps incomplètes. Il serait alors judicieux de pallier à ce problème car il permettrait une meilleure prise en charge des cancers en mettant en place des campagnes de dépistage du cancer de l'ovaire et de la trompe de Fallope ainsi que d'autres types de cancers. Cela permettrait une prise en charge précoce ce qui améliorerait significativement les chances de survie des patients. Dans le cadre d'un partenariat franco-sénégalais, le Sénégal a créé en juin 2019 dispose un centre international de cancérologie de Dakar (CICD). Il comporte un service de radiothérapie, un service de chimiothérapie avec reconstitution des cytotoxiques in situ et un centre d'imagerie diagnostique. Nous espérons que ce centre contribuera à une meilleure prise en charge du cancer au Sénégal ainsi que dans la sous-région africaine pour une meilleure espérance de vie des patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Le ou les cancers ? - Qu'est-ce qu'un cancer ? » Consulté le 19 février 2021. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>.
- [2] OMS. Cancer [Internet]. 2021 [cité 21 février 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [3] Info cancer. Info Cancer - ARCAGY - GINECO – En Savoir Plus – Le cancer – Les chiffres – Épidémiologie du cancer [Internet]. 2020 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html/>
- [4] ONU. Cancer : plus de 19 millions de nouveaux cas et 10 millions de décès en 2020 | ONU Info [Internet]. 2020 [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2020/12/1084572>
- [5] Instituts nationaux du cancer. Types et stades des cancers - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. 2021 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-PUBMED>. Rucaparib
- [6] An emerging PARP inhibitor for treatment of recurrent ovarian cancer - PubMed [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605737/prevenirdepister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers>
- [7] Instituts nationaux du cancer. Cancer de l'ovaire : tumeur maligne affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Guide affection longue durée. (Janvier 2021)
- [8] Société canadienne du cancer. Qu'est-ce que le cancer de la trompe de Fallope - Société canadienne du cancer [Internet]. 2021 [cité 22 mars 2021]. Disponible sur

: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/fallopian-tube/fallopian-tube-cancer/?region=qc>

[9] Institut national du cancer. Cancer de l’ovaire : les points clés - Cancer de l’ovaire [Internet]. 2021 [cité 05 avril 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Les-points-cles>

[10] Institut national du cancer. Cycle cellulaire et dysfonctionnement de la cellule - Qu’est-ce qu’un cancer ? [Internet]. 2021 [cité 21 avril 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Cycle-cellulaire-et-dysfonctionnement-de-la-cellule>

[11] Google. Schéma d’une cellule – Recherche Google [Internet]. 2021. Disponible sur <tps://ivoiresvt.files.wordpress.com/2012/01/cellule-2.jpg> (consulté le 20 avril 2021)

[12] **Masson. E.**, Anatomie, embryologie et physiologie de l’ovaire [Internet]. EM-Consulte. [Cité 22 avril 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/135076/anatomie-embryologie-et-physiologie-de-l-ovaire>

[13] Google. Schéma de l’appareil génital féminin – Recherche Google [Internet]. 2021. <https://microbiologiemedicale.fr/wp-content/uploads/2019/06/appareil-genital-feminin-coupe-frontale-2.jpg>

[14] Le journal des femmes santé. Ovaire : anatomie, rôle, douleur, maladies, examen [Internet]. 2021 [cité 22 avril 2021]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2707408-ovaire-anatomie-role-douleur-maladies-examenkyste-polykystique-definition/>

[15] Google. Schéma d’une coupe transversal de l’ovaire - Recherche Google [Internet]. 2021 Disponible sur : https://cdn.futurasciences.com/buildsv6/images/mediumoriginal/c/6/1/c619d5607e_108525_ovaire-legende-01.jpg (consulté 30 avril 2021)

[16] Google. Schéma des hormones ovariennes et hypophysaire sur l'utérus - Recherche Google [Internet]. 2021 Disponible sur : https://www.arcagy.org/infocancer/img/65_popup_cycle-ovarien-1876608.jpg (consulté le 24 avril 2021)

[17] Google. Schéma étapes de la division cellulaire - Recherche Google [Internet]. 2021 Disponible sur : https://media.kartable.fr/uploads/finalImages/final_5ea307fe449241.76748367.png (consulté 26 avril 2021)

[18] Institut national du cancer. Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. 2016 [cité 24 avril 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>

[19] Google. Schéma altération du génome et cancérisation - Recherche Google [Internet]. 2021 Disponible sur : http://1.bp.blogspot.com/pf8hsenfxNM/USyHmBeCrI/AAAAAAAAAKI/aNqezA_BMeI/s1600/01_cycle_repro_femme-3.png (consulté 20 mars 2021)

[20] Google. Schéma altération du génome et cancérisation - Recherche Google [Internet]. Disponible sur : <https://c8.alamy.com/compfr/p8jc94/femme-cancer-de-l-ovaire-le-dessin-de-concept-illustration-p8jc94.jpg> (consulté 16 mars 2021)

[21] « Cancers de l'ovaire : les symptômes et le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». Consulté le 29 mars 2021. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-ovaire/symptomes-diagnostic-cancer>.

[22] **Boyle. K J., Torrealday. S.,** Benign gynecologic conditions. Surg Clin North Am, 2008; 88(2): 245-264.

- [23] **Ouellet. V., Ling. TH., Normandin. K., Madore. J., Lussier. C., Barrès. V., et al.** Immunohistochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors. BMC Cancer 2008; 8(1): p346.
- [24] **Dietel. M., Hauptmann. S.,** Serous tumors of low malignant potential of the ovary. Diagnostic Pathology. Virchows Arch 2000; 436(5): 403-412.
- [25] **Bell D. A., Weinstock. MA., Scully. RE.,** Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: histologic features and prognosis cancers 1988;
- [26] **Ozols. RF., Schwartz. PE., Eifel. PJ.,** Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1597-1632.
- [27] **Vivien. W., Chen. D., Bernardo. R., et al.,** Pathology and classification of ovarian tumors. 2003; 97(10): 2631-2642
- [28] **Ouellet. V., Ling. TH., Normandin. K., Madore. J., Lussier. C., Barrès. V. et al.,** Immunohistochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors. BMC Cancer 2008; 8(1): p346
- [29] **Bast. RC., Hennesy B. ET., Mills. GB.,** The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. Nat Rev Cancer 2009; 9(6): 41528
- [30] **Méric. J., Rixe. O., Khayat. D., Genestie. C., Lefranc. JP.,** FMPMC-PS - Cancérologie - Niveau DCEM3 [En ligne cité le 1 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.12.html>
- [31] **Hugo. D.,** Classification des tumeurs ovariennes. Journal de Radiologie 2004 ; 85(9) : p1283.
- [32] **Héron. J.,** La classification des cancers. 2003 [cité 5 juin 2017]. Disponible sur http://www.oncoprof.net/Generale2000/g06_Classification/Chapitre_06.pdf

[33] Cancer de l'ovaire : signes cliniques, moyens diagnostiques et bilan d'extension, stratégie thérapeutique (153) - Corpus Médical ». Consulté le 29 mars 2021. <http://umvf.omskosma.ru/cancerologie/disciplines/niveaudiscipline/cancerologie/numlecon153/lecon153.htm#>.

[34] Doctissimo. « Le diagnostic du cancer de l'ovaire ». Doctissimo. Consulté le 29 mars 2021. https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer_ovaire/12784-diagnostic-cancer-ovaire.htm.

[35] OMS. Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018. 12 septembre 2018;3.

[36] IARC_Publications_techniques_No43.pdf [Internet]. [Cité 16 mai 2021]. Disponiblesur:https://www.iccpportal.org/system/files/resources/IARC_Publications_techniques_No43.pdf

[37] « Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? » Consulté le 19 février 2021. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>.

[38] **Boudaoui. O.**, Traitement chirurgical du cancer de l'ovaire a l'institut Juliot Curie de Dakar. These de doctorat .université cheik ANTA DIOP de Dakar/2020

[39] Google. Centre International de Cancérologie de Dakar – Recherche Google [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://dakar.radiotherapie-afrique.com> [archive] Site de la structure de soin (consulté 3 mai 2021)

[40] « Facteurs de risque - Qu'est-ce qu'un cancer ? » Consulté le 19 février 2021. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>.

[41] **Whittemore. AS.**, Characteristics relating to ovarian cancer risk: Implications for prevention and detection. Gynecol Oncol 1994; 55:S15-9. [Medline]

- [42] **Risch. HA., McLaughlin. JR., Cole. DE., et al.,** Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. Am J Hum Genet 2001; 68:700-10
- [43] **Pal. T., Permuth-Wey. J., Betts. JA., et al.,** BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. Cancer 2005; 104:2807-16. [Medline]
- [44] **Djebbar. F., Daoulhadj. S., Barik. N., Drici. Z.,** cancer de l’ovaire these de doctorat universite abobeker belkaid tlemcen 2014
- [45] Cancer de l’ovaire : signes cliniques, moyens diagnostiques et bilan d’extension, stratégie thérapeutique (153) - Corpus Médical ». Consulté le 29 mars 2021. <http://umvf.omskosma.ru/cancerologie/disciplines/niveaudiscipline/cancerologie/numlecon153/lecon153.htm#>.
- [46] « Cancers de l’ovaire : les symptômes et le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». Consulté le 10 mars 2021. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-ovaire/symptomes-diagnostic-cancer>
- [47] **Djebbar. F., Daoulhadj. S., Barik. N., Drici. Z.,** Thèse en médecine. 2014. Cancer de l’ovaire. Université abobeker belkaid tlemcen Faculté de médecine Benzardjeb ben ouda. Encadrée par : Pr Ouali
- [48]- **WELE. A.,** Les médicaments anti-tumoraux (anticancéreux), Cours de chimie thérapeutique, 4ème année pharmacie, FMPO/UCAD 2018-2019
- [49] PHARMACOLOGIE Tyrosine kinase inhibitors in oncology. Disponible sur <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14557.pdf> (consulté 6 avril)
- [50] **Fraija. L.,** Evaluation de la chimiothérapie Néoadjuvante dans le cancer du sein à travers une étude rétrospective portant sur 753 cas. Thèse Doct, Pharm, 2009, N°97, Dakar, Sénégal.

- [51]- **Thyss. A., Pivot. X.**, Traitements médicaux des cancers. Paris : Masson, 1987, 150p.
- [52] INCa (Institut international du cancer). Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015, état des lieux et enjeux. France: INCa; 2016, 80p. ISBN 978-2-37219-214-9
- [53] US FDA. Rubraca® (rucaparib) tablets: US prescribing information. 2018. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209115s003lbl.pdf. Accessed 26 Feb 2019.
- [54] European Commission. Rubraca: summary of product characteristics. 2019. <http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rubraca-epar->
- [56] Rucaparib | DrugBank en ligne [Internet]. [Cité 30 avril 2021]. Disponible sur: https://go.drugbank.com/drugs/DB12332product-information_en.pdf
- [57] Examen des brevets des voies de fabrication d'inhibiteurs de PARP récemment approuvés : Olaparib, Rucaparib et Niraparib | Recherche et développement de procédés organiques [Internet]. [Cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.oprd.7b00235>
- [58] PUBMED. Review of Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases [Internet].
- [59] Google. Réparation cassure simple brin – Recherche Google [Internet]. 2021. Disponible sur https://parlonssciences.ca/sites/default/files/styles/x_large/public/201910/reparation_dune_cassure_simple_brin.png?itok=WBQyF-Ff
- [60] **Neff. RT., Senter. L., Salani. R.**, BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. Ther Adv Med Oncol 2017; 9:519-31. <https://doi.org/10.1177/1758834017714993>

[61] **Colombo. I., Lheureux. S., Oza. AM.,** Rucaparib: a novel PARP inhibitors for BRCA advanced ovarian cancer. Drug Des Devel Ther 2018; 12:605-17 <https://doi.org/10.2147/DDDT.S130809>

[62] **Scully.R., Anderson.SF., Chao.DM., Wei.W., Livingston.DM., et Parvin. JD.,** « BRCA1 is a component of the RNA Polymerase II holoenzyme », Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 94, n° 11, 1997, p. 5605 (PMID 9159119, DOI 10.1073/pnas.94.11.5605).

[63] **Bochar. DA., Wang. L., Beniya. H., Kinev. A., Xue. Y., Lane. WS., et al,** « BRCA1 Is Associated with a Human SWI/SNF-Related Complex Linking Chromatin Remodeling to Breast

[64]Google. BRCA-1 muté prolifération cancer seins – Recherche Google [Internet]. 2021. Disponible sur : <http://www.chemspider.com/ImagesHandler.ashx?id=580869&w=250&h=250> (consulté 20 mai 2021)

[65] **Ashworth A.** A Synthetic Lethal Therapeutic Approach: Poly (ADP) Ribose Polymerase Inhibitors for the Treatment of cancers Deficient in DNA Double-Strand Break Repair. J Clin Oncol 2008; 26: 3785-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0812>.

[66] Google. Mécanisme d'action de l'inhibiteur PARP – Recherche Google [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://onko.fr/wp-content/uploads/2019/04/dossier1.png> (consulté le 10 mai 2021)

[67] Google. BRCA cancer traitement – Recherche Google [Internet]. 2021. Disponiblesur : https://resources.tocris.com/images/datasheets/structures/actinomycin-d_1229.png (consulté le 16 mai 2021)

- [68] **Hughes. DL.**, Patent Review of Manufactuturing Routes to Recently Approved PARP Inhibitors: Olaparib, Rucaparib, and Niraparib. *Org Process Res Dev* 2017; 21:1227-44 <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00235>
- [69] National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer (version 2.2018); 2018. <http://www.nccn.org>. Accessed 07 Feb 2019. 6. Schreiber V, Dantzer F, Amé J-C, et al. Poly (ADP-ribose): novel functions for an old molecule. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(7):517–2
- [70] **Drew. Y., Ledermann. J., Hall. G., et al.**, Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br J Cancer.* 2016; 114(7):723–30
- [71] **Drew. Y., Mulligan. EA., Vong. WT., et al.**, Therapeutic potential of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor AG014699 in human cancers with mutated or methylated BRCA1 or BRCA2. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(4):334–46. 18. Ihnen M, zu Eulenburg C, Kolarova T, et al. Therapeutic potential of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib for the treatment of sporadic human ovarian cancer. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(6):1002–1
- [72] **Gallmeier. E., Ker. SE.**, Absence de destruction cellulaire spécifique de la lignée cellulaire cancéreuse humaine déficiente en BRCA2CAPAN1 par inhibition de la poly (ADP-ribose) polymérase. *Cancer Biol. Là.* **2005**, 4, 703-706
- [73] **Boulton. J.**, « Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins », *Biochemical Society Transactions*, vol. 34, n° 5, 2006, p. 633–645 (PMID 17052168, DOI 10.1042/BST0340633)

[74] EMA. rubraca-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [Cité 16 mai 2021] Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_fr.pdf

[75] SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [Cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/rucaparib-rubraca/>

[76] Anonyme. Rubraca. (Rucaparib Camsylate) 200mg 250mg 300mg – Posos n. d. <https://www.posos.co/app/medicaments/rubraca> (acceded February 10, 2021)

[77] PHARMACOLOGIE Tyrosine kinase inhibitors in oncology. Disponible sur <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14557.pdf>

[78]- PHARMACOTHERAPIE Nouveautés thérapeutiques pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique <https://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/viewFile/1108/904>

[79] Rucaparib: An emerging PARP inhibitor for treatment... - Google Scholar [Internet]. [Cité 17 juin 2021]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar?q=Rucaparib:+An+emerging+parp+inhibitor+for+treatment+of+recurrent+ovarian+cancer&hl=fr&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar

[80] **Dantzer. F., Noel. G., Schreiber. V.**, Inhibiteurs de la PARP : des avancées significatives dans le traitement des cancers. Bull Cancer 2011 ; 98 : 277-290. doi : 10.1684/bdc.2011.1330.

[81] L’histoire du Rucaparib (Rubraca) - Découverte réussie de médicaments - Wiley Online Library [Internet]. Cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527814695.ch8>

ANNEXES

Annexe 1: Tableau récapitulatif de la posologie du rucaparib

Tableau 2 : Tableau 1 posologie journalière [75]

2 prises/jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas							
En continu							

Annexe 2: Ajustement de la dose recommandée

Tableau 3 : Ajustements de la dose recommandée [74]

Réduction de la dose	Dose
Dose initiale	600 mg deux fois par jour (deux comprimés de 300 mg deux fois par jours)
Première réduction de dose	500 mg deux fois par jour (deux comprimés de 250 mg deux fois par jour)
Deuxième réduction de dose	400 mg deux fois par jour (deux comprimés de 200 mg deux fois par jour)
Troisième réduction de dose	300 mg deux fois par jour (un comprimé de 300 mg deux fois par jour)

Annexe 3: Prise en charge des élévations de l'ASAT/ALAT

Tableau 4 : Prise en charge des élévations de l'ASAT/ALAT liées au traitement [74]

Grade de l'élévation de l'ASAT/ALAT	Prise en charge
Grade 3 sans autres signes de dysfonctionnement hépatique	Faire un bilan hépatique hebdomadaire jusqu'à récupérer un Grade ≤ 2 Poursuivre le rucaparib à condition que la bilirubine soit $< \text{LSN}$ et la phosphatase alcaline soit $< 3 \times \text{LSN}$ Interrompre le traitement si les taux d'ASAT/ALAT ne diminuent pas jusqu'à un Grade ≤ 2 dans les 2 semaines, puis reprendre le rucaparib à la même dose ou à une dose plus faible
Grade 4	Interrompre le rucaparib jusqu'à ce que les valeurs retournent à un Grade ≤ 2 ; reprendre ensuite le rucaparib à une dose réduite et faire un bilan hépatique hebdomadaire pendant 3 semaines

Annexe 4: Prise en charge des effets indésirables

Tableau 5: Prise en charge des effets indésirable [75]

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance / Prévention
HEMATOLOGIQUES			
Anémie, Neutropénie, Thrombopénie	Très fréquent	1 à 4	Surveillance NFS et plaquettes avant le début du traitement puis mensuelle.
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX			
Nausées, vomissements	Très fréquent	1 à 3	Surveillance de la perte de poids. Alimentation : i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide, iii) moins grasse, sans friture ou épicées. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Diarrhées	Très fréquent	1 à 2	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruits et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
Dyspepsie, douleurs abdominales	Très fréquent	1 à 2	Facteurs de risques : alcool, tabac, café, repas copieux et gras. Recommander une alimentation fractionnée et le maintien d'une activité physique adaptée. Prescription possible d'antispasmodique.
Dysgueusie	Très fréquent	1 à 2	Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter.
TROUBLES METABOLIQUES			
Elévation des transaminases (ASAT et ALAT)	Fréquent	1 à 4	Surveillance bilan hépatique complet régulière. Interruption temporaire si toxicité grade 3 ou + .

			Adaptation posologique possible. Surveillance hebdomadaire le 1er mois après ré-introduction.
Hyperbilirubinémie	Très fréquent	1 à 4	Surveillance bilan hépatique complet régulière
TROUBLES CUTANES			
Photosensibilité, (éruptions cutanés)	Très fréquent	1 à 2	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.
TROUBLES GENERAUX			
Fatigue	Très fréquent	1 à 2	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager.
Pyrexie	Très fréquent	1 à 2	Surveillance de la température.
TROUBLES DU SYSTEME NERVEUX			
Vertige	Fréquent	1 à 2	
TUMEURS BENIGNES ET MALIGNES SECONDAIRES			
Leucémie aigüe myéloïde, Syndrome myélodysplasique			En cas de suspicion de SMD/LAM, orientation vers un hématologue pour investigation. En cas de confirmation de SMD/LAM, le traitement par rucaparib doit être arrêté.

SERMENT ***DE GALIEN***

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ✓ D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- ✓ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- ✓ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- ✓ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- ✓ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
- ✓ Que je sois couvert(e) d'opprobres et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.



PERMIS D'IMPRIMER

De la thèse de Mme TIENDREBEOGO Madinata

**Thème : « CONTRIBUTION DU RUCAPARIB DANS LA PRISE EN
CHARGE DU CANCER DE L'OVAIRE ET DE LA TROMPE DE
FALLOPE OU PÉRITONÉAL PRIMITIF »**

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen



CONTRIBUTION DU RUCAPARIB DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'OVAIRE ET DE LA TROMPE DE FALLOPE OU PÉRITONÉAL PRIMITIF

RESUME

Ce manuscrit a présenté une étude bibliographique sur la pharmaco chimie d'un nouveau médicament utilisé dans le traitement des cancers : LE RUCAPARIB. La première partie du manuscrit a abordé les généralités sur le cancer. Les données relatives à l'incidence des cancers dans le monde ont également été fournies, la seconde partie a été consacrée à la pharmaco chimie du médicament. Cette molécule traite le cancer de l'ovaire épithélial, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine, récidivant ou progressif. Le cancer de l'ovaire est le huitième néoplasie la plus fréquente chez les femmes, et la cinquième cause de décès liés au cancer. Les États-Unis ont dénombré 22.440 nouveaux cas et 14.080 décès liés au cancer de l'ovaire en 2017. En raison d'un manque de dépistage précoce, environ 70% des patients atteints présentant une maladie avancée (stade FIGO II-IV) au moment du diagnostic, faisant ainsi du cancer de l'ovaire le cancer le plus mortel des cancers gynécologiques. Ainsi l'objectif de ce travail de thèse était de décrire la pharmaco chimie du RUCAPARIB dans la prise en charge du cancer de l'ovaire qui constitue un problème majeur de santé publique chez les femmes. Des études scientifiques relatives à la pharmaco chimie de ce médicament ont été réalisées et le mécanisme d'action montre qu'il présente une sélectivité pour les poly- (ADP-riboses) Polymérases (**PARP**) impliquées dans la progression des cancers. Les inhibiteurs de la (ADP-riboses) Polymérases font partie de la famille des médicaments de la thérapie ciblée qui est une nouvelle approche de la prise en charge des cancers, s'ajoutant ainsi à la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la radiothérapie et l'immunothérapie déjà disponibles.

Mots clés : cancers, ovaires, trompe de Fallope, rucaparib, poly-(ADP-ribose)
polymérases...