

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université de Ghardaia**



***Faculté des Sciences de la Nature et de Vie et Sciences de la Terre***  
**Département de Biologie**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de**  
**MASTER**

**Filière : Science biologiques**

**Spécialité : Biochimie appliquée**

**Par : DJEROUNI Mohamed**

**Thème**

**Prédiction de la toxicité de Docetaxel par le dosage de  
l'Alpha-1-Glycoprotéine Acide dans le cancer du sein**

Soutenu publiquement, le 11 / 06 /2024 , devant le jury composé de :

Docteur BELABBASSI Ouarda	Maître-Assistante A	Univ. Ghardaïa	Président
Docteur HAMDAOUI Houari	Maître de conférences B	Univ. Ghardaïa	Directeur de mémoire
Docteur BELHACHEMI Mohammed Habib	Maître de conférences B	Univ. Ghardaïa	Examineur

**Année universitaire : 2023 – 2024**

## **Remerciements**

Je tiens à exprimer ma gratitude à tous mes Maitres et collègues qui m'ont aidé à contribuer ce modeste travail.

## Liste des abréviations

**AAG** : Alpha-1 Acid Glycoprotein (Alpha-1-Glycoprotéine Acide)

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament

**ASAT/ALAT** : Transaminases (alanine aminotransférases/aspartate aminotransférases)

**AUC**: Area Under the Curve (Aire sous la courbe)

**BRCA**: Breast cancer mutation gene

**CNPM** : Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance

**CTCAE**: Common terminology criteria for adverse events

**CYP3A4** : Cytochrome P450 3A4

**EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique

**FAC** : Protocole 5 fluorouracile-Adriamycine-Cyclophosphamide

**FNS** : Numération formule sanguine

**GB** : Globules blancs

**GTP** : Triphosphate de guanosine

**HER2**: Human epidermal growth factor receptor-2

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles

**RH** : Récepteurs hormonaux

**T°** : Température corporelle

**TNF $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor

## التنبؤ بسمية الدوسيتاكسيل عن طريق فحص البروتين السكري الحمضي ألفا-1 في سرطان الثدي

### ملخص

الدوسيتاكسيل هو علاج كيميائي يستخدم في أنواع مختلفة من السرطان. ومع ذلك، يتميز بأعراض جانبية وخاصة نقص الكريات البيضاء. يتم ضمان توزيع الدوسيتاكسيل عن طريق البروتينات الدهنية والألبومين والبروتين السكري الحمضي  $\alpha 1$ . لقد ثبت أن تصفية الدوسيتاكسيل كانت مرتبطة بمستوى البروتين السكري الحمضي  $\alpha 1$ . ترتبط زيادة مستوى هرمون الاستروجين بانخفاض التركيز البلازمي البروتين السكري الحمضي  $\alpha 1$ . ويرتبط دوسيتاكسيل الحر مع البروتين السكري الحمضي  $\alpha 1$ . في الواقع، تعالج هذه الدراسة الفرضية القائلة بأن النساء اللاتي لديهن مستويات منخفضة من البروتين السكري الحمضي  $\alpha 1$  أكثر عرضة للإصابة بأعراض جانبية للعلاج الكيميائي بالدوسيتاكسيل.

**المرضى:** النساء المصابات بسرطان الثدي ويخضعن للعلاج الكيميائي بواسطة الدوسيتاكسيل

**الطرق:** قياس مستوى البروتين السكري الحمضي  $\alpha 1$  والتحقق من نقص الكريات البيضاء الأعراض الجانبية للدوسيتاكسيل  
**النتائج:** تم تضمين ثلاثين مريضة في هاته الدراسة، 23 مريضا (76,66%) أصيبوا بنقص الكريات البيضاء. يرتبط البروتين السكري الحمضي  $\alpha 1$  بنقص الكريات البيضاء ( $\text{Khi}2 18.3, p < 0,0001$ )  
**الاستنتاج:** يمكن اعتبار مستوى البروتين السكري الحمضي  $\alpha 1$  عاملاً مستقلاً للأعراض الجانبية لدوسيتاكسيل، ويجب تأكيد النتائج من خلال إجراء المزيد من الدراسات مع عينة كبيرة.

**كلمات مفتاحية:** سرطان الثدي، دوسيتاكسيل، نقص الكريات البيضاء، البروتين السكري الحمضي  $\alpha 1$

## Prédiction de la toxicité de Docetaxel par le dosage de l'Alpha-1-Glycoprotéine Acide dans le cancer du sein

### Résumé

Docetaxel est un médicament cytotoxique utilisé dans des différents types de cancers solides. Cependant, la tolérance est marquée par une toxicité hématologique notamment la neutropénie. La distribution du Docetaxel est assurée par les lipoprotéines, l'albumine et l'Alpha-1-Glycoprotéine Acide. Il a été démontré que la clairance de Docetaxel était liée au taux d'Alpha-1-Glycoprotéine Acide. L'augmentation du taux d'œstrogènes est associée à une diminution de la concentration plasmatique de l'Alpha-1-Glycoprotéine Acide, et la forme non liée de Docetaxel est corrélée à l'Alpha-1-Glycoprotéine Acide. En effet, cette étude pose l'hypothèse selon laquelle les femmes qui ont une diminution des niveaux d'Alpha-1-Glycoprotéine Acide sont plus exposées au développement de toxicités au Docetaxel.

**Patients :** Femmes atteintes de cancer du sein et traitées par une chimiothérapie type Docetaxel

**Méthodes :** Dosage préalable au traitement de l'Alpha-1-Glycoprotéine Acide et analyse clinique et biologiques des événements indésirables

**Résultats :** Trente patientes sont incluses dans l'étude, 23 patients (76,66%) ont développé une neutropénie. L'Alpha-1-Glycoprotéine Acide est corrélée à la neutropénie ( $\text{Khi}2 18,3, p < 0,0001$ )

**Conclusion :** Le niveau d'Alpha-1-Glycoprotéine Acide peut être considéré comme un facteur prédictif de la toxicité de Docetaxel, ces résultats devront être confirmés par des investigations plus approfondies et sur un plus grand échantillon.

**Mots clés :** Cancer du sein, Docetaxel, Neutropénie, Alpha-1-Glycoprotéine Acide

## Prediction of Docetaxel Toxicity by Alpha-1-Acid Glycoprotein Assay in Breast Cancer

### Abstract:

**Background:** Docetaxel is a cytotoxic drug used in different types of cancer. However, the tolerance is marked by hematological toxicity especially neutropenia. Distribution of Docetaxel is assured by lipoproteins, albumin and  $\alpha 1$ -acid glycoprotein. It is demonstrated that docetaxel clearance was related to  $\alpha 1$ -acid glycoprotein level. Increased estrogen level is associated with decreased plasmatic concentration of  $\alpha 1$ -acid glycoprotein, and unbound docetaxel is correlated with  $\alpha 1$ -acid glycoprotein. In fact, this study solves the hypothesis that women who have a decreased levels of  $\alpha 1$ -acid glycoprotein are more exposed to develop severe toxicities of docetaxel chemotherapy.

**Patients:** Women diagnosed with breast cancer undergoing chemotherapy by docetaxel

**Methods:** Pretreatment dosage of  $\alpha 1$ -acid glycoprotein and check in of the neutropenia and adverse events of Docetaxel

**Results:** Thirty patients are included in the study, 23 patients (76,66%) developed neutropenia.  $\alpha 1$ -acid glycoprotein is correlated to neutropenia ( $\text{Khi}2 18.3, p < 0,0001$ )

**Conclusion:**  $\alpha 1$ -acid glycoprotein Level can be considered as independent factor to Docetaxel toxicity, results to be confirmed by more investigations with large sample.

**Key words:** Breast cancer, Docetaxel, Neutropenia,  $\alpha 1$ -acid glycoprotein

# Table des matières

Remerciements

Liste des abréviations

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Table des matières

Introduction .....	1
Chapitre I : Etude bibliographique .....	2
I.1. Cancer du sein .....	2
I.1.1. Epidémiologie .....	2
I.1.2. Facteurs de risque .....	3
I.1.3. Classification.....	4
I.1.4. Moyens thérapeutiques .....	5
I.2. Toxicités de la chimiothérapie dans le cancer du sein .....	6
I.2.1. Principes des traitements cytotoxiques .....	6
I.2.2. Effets secondaires de la chimiothérapie.....	6
I.3. Docetaxel et l'Alpha-1-Glycoprotéine Acide.....	9
I.3.1. Docetaxel .....	9
I.3.1.1. Histoire .....	9
I.3.1.2. Modes d'action .....	9
I.3.1.3. Pharmacocinétique.....	11
I.3.1.5. Toxicité .....	11
I.3.2. L'Alpha-1-Glycoprotéine Acide (AAG) .....	12
I.3.2.1. Définition .....	12
I.3.2.2. Structure .....	12
I.3.2.3. Biopathologie .....	13
I.3.2.4. Liaison Docetaxel-AAG .....	13

Chapitre II : Matériels et méthodes .....	15
II.1. Type de l'étude .....	15
II.2. Période de l'étude .....	15
II.3. Lieu de l'étude .....	15
II.4. Modalités et déroulement de l'étude.....	15
II.4.1 Patients .....	15
II.4.2. Méthodes .....	16
II.5. Recueil des données.....	18
II.6. Analyses des données .....	18
Chapitre III : Résultats et discussion.....	19
III.1. Résultats .....	19
III.2. Discussion .....	28
Conclusion.....	31
Références bibliographiques .....	33
Webographie .....	36

## Liste des figures

- Figure 1** : Incidence des cancers dans le monde
- Figure 2** : Incidence et Mortalité du cancer en Algérie
- Figure 3** : Taxus Baccata
- Figure 4** : Structure de Docetaxel
- Figure 5** : Structure schématique de l'AAG
- Figure 6** : Calendrier de dosage et de suivi
- Figure 7** : Récupératif de protocole de l'étude
- Figure 8** : Pourcentage des femmes en activité génitale
- Figure 9** : Indication de la chimiothérapie
- Figure 10** : Sous types biomoléculaires
- Figure 11** : Pourcentages des patientes qui ont développées des effets indésirables
- Figure 12** : Pourcentages des patientes qui ont développées une neutropénie
- Figure 13** : Grades de la neutropénie
- Figure 14** : Nuages de points Pearson AAG-PNN
- Figure 15** : Nuages de points Pearson AAG-Age
- Figure 16** : Mapping de corrélation entre PNN, GB et AAG

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Classification moléculaire du cancer du sein

**Tableau 2** : Effets indésirables de la chimiothérapie

**Tableau 3** : Grades de toxicité selon CTCAE

**Tableau 4** : Méthodologie de mesure de l'Alpha 1 acide glycoprotéine

**Tableau 5** : Grades de neutropénie

**Tableau 6** : Caractéristiques de l'échantillon étudiée

**Tableau 7** : Liste des protocoles de chimiothérapie utilisés dans l'étude

**Tableau 8** : Les effets secondaires recensés

**Tableau 9** : statistiques descriptives

**Tableau 10** : Matrice de corrélation Pearson

**Tableau 11** : Test de Bartlett

**Tableau 12** : Mesure de précision de l'échantillonnage de Kaiser-Meyer-Olkin

**Tableau 13** : Corrélation entre les variables et les facteurs



## Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en Algérie et dans le monde (**GLOBOCAN, 2021**). La chimiothérapie fait une partie essentielle du panel thérapeutique pluridisciplinaire dans les différents stades de la maladie. Docetaxel est une drogue de chimiothérapie de la classe des alcaloïdes qui est largement prescrit dans le cancer du sein en monothérapie ou en association (**NCCN Breast, 2024**). Cependant, la tolérance de Docetaxel est marquée par une toxicité hématologique parfois sévère (**Figgitt et al., 2000**). La neutropénie est la toxicité principale et elle pourrait être sévère nécessitant une hospitalisation et des mesures particulières engendrant parfois à des séquelles thérapeutiques et retard de la prise en charge.

La distribution plasmatique du Docetaxel est assurée par les lipoprotéines, l'albumine et l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide (AAG), il a été démontré que la clairance du Docetaxel était liée au taux d'AAG (**Aldaz et al., 2023**).

De nombreux facteurs influencent la concentration plasmatique d'AAG, les femmes en activité sexuelle ont un taux d'AAG diminué par rapport à la population générale (**Qiong et al., 2022**).

La concentration plasmatique de Docetaxel in vitro est corrélée au taux d'AAG de fait de la liaison AAG-Docetaxel ; la fraction libre de Docetaxel est augmentée quand le niveau sérique d'AAG est bas. Ceux-ci entraînent une diminution de l'élimination de Docetaxel et par conséquent la clairance plasmatique de Docetaxel reste plus élevée ce qui traduit in vivo par l'accentuation de possibilité de développer des effets indésirables du médicament (**Urien et al., 1996**).

L'hypothèse exposée dans cette étude est que les femmes qui ont un taux bas d'AAG sont plus exposées à développer des toxicités graves de la chimiothérapie au Docetaxel. Une analyse prospective d'une population définie par des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par Docetaxel est réalisée dans ce travail.

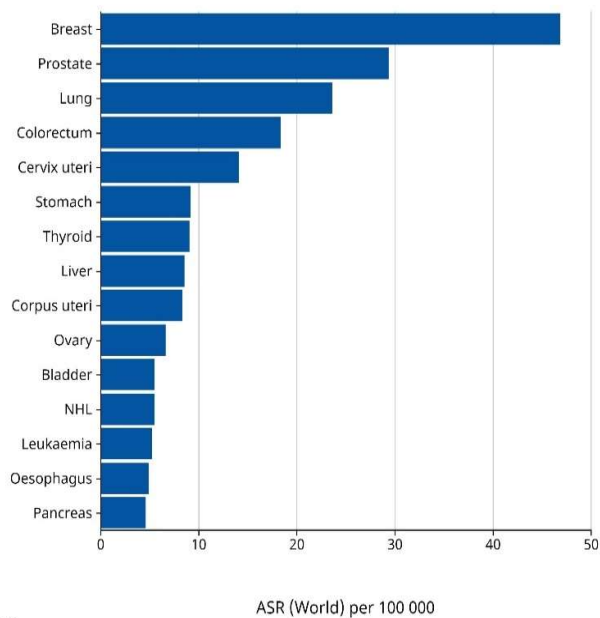
# Chapitre I : Etude bibliographique

## I.1. Cancer du sein

### I.1.1. Epidémiologie

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme dans le monde, il représente 28% de l'ensemble des cancers de la femme, avec plus de 400 000 nouveaux cas chaque an (GLOBOCAN, 2022)

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022  
Continents  
(Top 15 cancer sites)



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>  
Data version : Globocan 2022  
© All Rights Reserved 2024

International Agency  
for Research on Cancer  
World Health  
Organization

Figure 1 : Incidence des cancers dans le monde (GLOBOCAN, 2022)

En Algérie, le cancer du sein vient à la tête des cas de cancer chez la femme. L'incidence a connu une nette augmentation au fil des années, environ 50000 nouveaux cas ont été enregistrés chaque année. Il reste ainsi la première cause de mortalité par cancer chez la femme (GLOBOCAN, 2022).

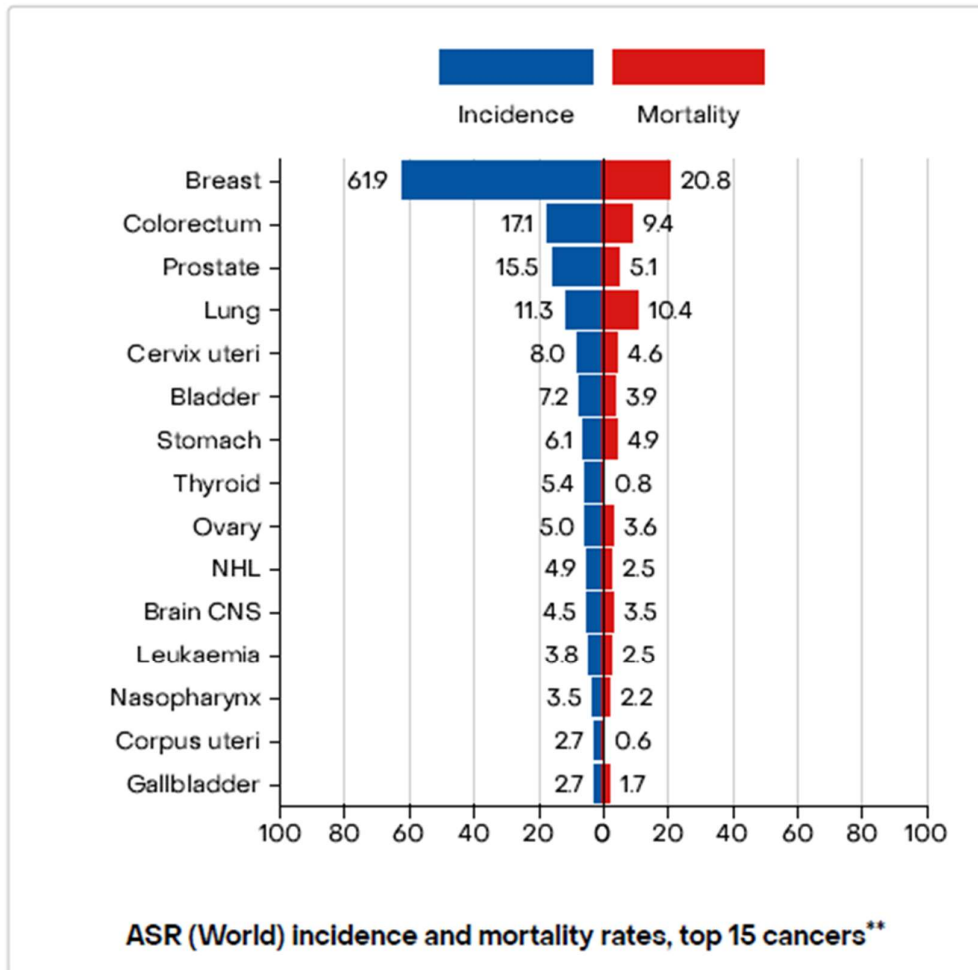


Figure 2 : Incidence et Mortalité du cancer en Algérie (GLOBOCAN, 2022)

### I.1.2. Facteurs de risque

Un facteur de risque est toute exposition qui pourrait augmenter le développement d'un état pathologique. Il existe des facteurs de risque endogènes et des facteurs de risque exogènes.

La puberté précoce (< 12 ans) et la ménopause tardive (>55 ans), la nulliparité ou faible fécondité et la prise de contraceptifs oraux, le traitement hormonal substitutif de la ménopause sont des facteurs de risques hormonaux du cancer du sein. L'allaitement maternel et la multiparité ont un effet protecteur (Vidali et al., 2023). 10% des cas de cancer du sein sont associés à une prédisposition héréditaire, la mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 est responsable de la majorité des cancers du sein héréditaires (Vidali et al., 2023).

### I.1.3. Classification

a) Classification histologique : réalisée après examen anatomopathologique de la biopsie mammaire ou de la pièce de résection et permet à la fois de rétablir le diagnostic positif de cancer et de déterminer les facteurs histopronostiques. Il existe plusieurs types histologiques du cancer du sein infiltrant, le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant **(ESMO Clinical Practice Guidelines : Breast Cancer)**.

b) Classification moléculaire : qui subdivise le cancer du sein en fonction de la surexpression des récepteurs hormonaux (récepteurs œstrogènes et progestérones), la surexpression HER2 et l'indice de prolifération mitotique Ki67 **(ESMO Clinical Practice Guidelines : Breast Cancer)**.

Tableau 1 : Classification moléculaire du cancer du sein **(Orrantia-Borunda et al., 2022)**

	RH	HER2	Ki67
Luminal A	Positif (élevé)	Négatif	<14%
Luminal B	Positif	Négatif	>14%
HER2 like	Positif/Négatif	Positif	Taux élevé
Triple négatif	Négatif	Négatif	Taux élevé

c) Classification clinique TNM : Elle a pour but de regrouper les malades selon des stades de la maladie selon : La taille de la tumeur (T), l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence ou non de métastase (M), Ces 3 critères combinés définissent les différents stades du cancer du sein allant du stade I localisé au stade IV métastatique **(TNM AJCC, 2018)**.

#### **I.1.4. Moyens thérapeutiques**

Le traitement du cancer du sein est adapté à chaque cas et décidé dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. La stratégie thérapeutique multimodale guidée par les critères propres à la patiente et à sa maladie, et peut se reposer sur :

- Chirurgie : Consiste à l'ablation de la tumeur primitive soit par un traitement conservateur qui consiste à la réalisation d'une tumorectomie. L'objectif est d'obtenir l'exérèse carcinologique avec un traitement esthétique acceptable. Ou une chirurgie radicale : C'est la mastectomie, elle comprend l'exérèse de toute la glande mammaire, la chirurgie mammaire est associée selon le stade de la maladie à un curage axillaire (**Donker et al., 2014**).
- Radiothérapie : La radiothérapie a pour but de réduire le risque de rechute locale. Cette amélioration du contrôle local induit à long terme un bénéfice sur la survie
- Chimiothérapie : Elle a pour but de supprimer d'éventuelles cellules tumorales résiduelles non détectables et de prévenir le risque de récurrence. La décision de chimiothérapie reposera donc en premier lieu sur l'évaluation de ce risque (**Cardoso et al., 2020**).
- Hormonothérapie : Elle est indiquée dans les cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs. Son but est diminué le risque de récurrence et de prolonger la survie sans progression (**ESMO Clinical Practice Guidelines : Breast Cancer**).
- Thérapie ciblée : Des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs de tyrosine kinases indiqués dans les cancers HER2 positif : Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab-Emtansine, Lapatinib, ... (**ESMO Clinical Practice Guidelines : Breast Cancer**)
- Immunothérapie : des inhibiteurs des points de contrôles immunitaires prescrit dans certains types : anti-PD-L1 (Pembrolizumab) (**ESMO Clinical Practice Guidelines : Breast Cancer**)

## **I.2. Toxicités de la chimiothérapie dans le cancer du sein**

### **I.2.1. Principes des traitements cytotoxiques**

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux qui vise à détruire les cellules cancéreuses et à s'opposer à leur multiplication en bloquant leur reproduction. Le but de la chimiothérapie est de s'attaquer aux facteurs de croissance de la cellule cancéreuse et de stopper la prolifération par (Makin, 2018) :

- Inhiber la croissance tumorale au moyen de médicament.
- Interférant dans la synthèse d'acide nucléique.
- Bloquant la division cellulaire.
- Inhibant la néovascularisation des tumeurs.
- Induisant ou restaurant l'apoptose.
- Stimulant la réponse immunitaire.

La chimiothérapie peut être administrée dans différentes stratégies thérapeutiques :

- Chimiothérapie néoadjuvante : Le but est d'une part de réduire le volume tumoral afin de favoriser un traitement conservateur, d'autre part de lutter contre les micrométastases à distance. Les cure de chimiothérapie seront administré avant le traitement chirurgical.

- Chimiothérapie adjuvante : elle est administrée après le traitement chirurgical locorégional, en cas de risque de récurrence. Elle est prescrite en présence de facteurs de mauvais pronostic définis notamment sur la taille tumorale, le statut ganglionnaire et les critères histopronostiques

- Chimiothérapie palliative : elle est administrée devant une maladie métastatique. Son but est d'obtenir une rémission partielle ou complète, afin de prolonger la survie du patient et de réduire les symptômes liés à la maladie (ESMO Clinical Practice Guidelines : Breast Cancer).

### **I.2.2. Effets secondaires de la chimiothérapie**

Les chimiothérapies cytotoxiques, par leur mécanisme d'action, agissent sur toutes les cellules en cours de division. Les cellules néoplasiques, dont le système de division est

dérégulé, sont les plus touchées, mais les autres cellules de l'organisme sont également touchées à cause de la non spécificité de la chimiothérapie, ce qui entraîne des effets indésirables. Les cellules des tissus à multiplication rapide sont les plus vulnérables (moelle osseuse, muqueuses, gonades) L'efficacité du traitement cytotoxique se jugera sur l'action différentielle entre le tissu sain et le tissu tumoral. L'atteinte des tissus sains limite l'utilisation de la chimiothérapie, d'où l'importance d'une prise en charge précoce et adaptée des effets indésirables potentiels des molécules cytotoxiques.

On distingue deux types de toxicités : la toxicité aiguë et la toxicité retardée. La toxicité aiguë apparaît quelques heures à quelques jours après l'administration du traitement et elle est souvent réversible et prévisible. La toxicité retardée est inconstante et incomplètement réversible, le plus souvent dose dépendante. Les effets indésirables d'une chimiothérapie sont liés à la dose et au type de drogue de chimiothérapie administré. Par ailleurs, il existe une susceptibilité inter-individuelle conditionnée par la réaction du patient et son état général. Les effets secondaires de la chimiothérapie à l'encontre des thérapies ciblées sont peu spécifiques et variables d'une cure à l'autre (**Runowicz et al., 2016**).

Tableau 2 : Effets indésirables de la chimiothérapie (**Runowicz et al., 2016**)

LA TOXICITE AIQUE	LA TOXICITE RETARDEE
La toxicité digestive : Nausée, vomissement. Diarrhée ou constipation.	Toxicité hépatique. Toxicité cardiaque. Toxicité pulmonaire.
La toxicité hématologique : Anémie, neutropénie, thrombopénie	Cancer secondaire. Toxicité gonadique.
La toxicité cutanée : Alopécie, mucite, syndrome main-pied	
La toxicité neurologique : Centrale et périphérique	
Toxicité rénale et vésicale	
L'extravasation	
Réaction allergique	

Les effets secondaires sont classés en fonction de leur intensité et sévérité, pour chaque effet secondaire clinique ou biologique une classification par grade est établie (**CTCAE Version 5.0, 2017**) :

Tableau 3 : Grades de toxicité selon CTCAE/NCI v6.0 2022

Grade	Sévérité	Description	Intervention
Grade 1	Bénigne	Asymptomatique et symptômes légers	Observation Pas d'intervention
Grade 2	Modérée	Symptomatique mais pas d'urgence médicale	Intervention locale et non invasive
Grade 3	Sévère	Grave mais sans engagement immédiat du pronostic vital	Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation
Grade 4	Grave	Conséquences potentiellement mortelles	Intervention urgente indiquée.
Grade 5	Mortelle	Décès liés à effet secondaire	

## I.3.Docetaxel et l'Alpha-1-Glycoprotéine Acide

### I.3.1. Docetaxel

#### I.3.1.1. Histoire

Docetaxel connu initialement sous RP 56976 a été découverte en 1980, il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de paclitaxel, extrait à partir des feuilles de l'if européen : *Taxus baccata* (Ringel et al, 1991). Le docétaxel (Taxotere) a été approuvé pour la première fois par le US Food and Drug Administration en 1996 dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure (Taguchi et al, 1994).

Le docétaxel est l'un des médicaments les plus administrés en oncologie dans plusieurs localisations tumorales, il est largement indiqué en plus du cancer du sein, dans le cancer de la prostate, les cancers bronchiques, les cancers des voies aérodigestives, les cancers gastriques et gynécologiques.



Figure 3 : *Taxus Baccata* (Source : viagallica.com)

### I.3.1.2. Mode d'action

Docetaxel agit comme stabilisateur des microtubules ; il favorise l'assemblage in vitro de microtubules stables et l'empêchement de dépolymérisation physiologique des microtubules en l'absence de GTP. Cet assemblage conduit à une diminution de la tubuline libre nécessaire à la formation des microtubules ce qui entraîne le blocage de la division cellulaire de la cellule cancéreuse en G2/M. L'accumulation des microtubules intracellulaire en présence de Docetaxel provoque l'apoptose (Extra et al., 1993).

-Nom chimique : 1,7β, 10β-trihydroxy-9-oxo-5β, 20-époxytax-11-ène-2α, 4,13α-triyl 4-acétate 2-benzoate 13 - {(2R, 3S) -3 - [(tert- butoxycarbonyl) amino] -2-hydroxy-3-phénylpropanoate} trihydraté

-Formule: C<sub>43</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>14</sub>

-Masse molaire: 807,879 g/mol

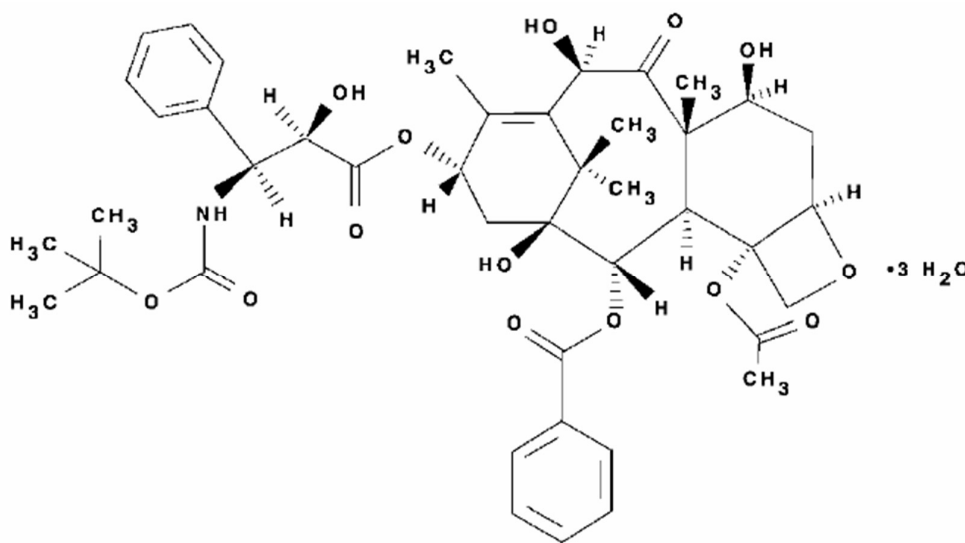


Figure 4 : Structure de Docetaxel (Source : By ACD/ChemSketch 10.0)

### **I.3.1.3. Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique de Docetaxel est linéaire (**McLeod et al, 1998**). L'aire sous la courbe (AUC) est proportionnelle à la dose. Le profil pharmacocinétique du Docetaxel est cohérent avec un modèle pharmacocinétique à trois compartiments, avec des demi-vies pour les phases  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  de 4 min, 36 min et 11,1 heures, respectivement (**Baker et al, 2004**). Il existe une grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de Docetaxel après l'administration intraveineuse concernant l'efficacité et la toxicité (**Hirth et al, 2000**).

In vitro, l'affinité de Docetaxel est principalement une liaison protéinique, la liaison Docetaxel-protéine se fait avec acide  $\alpha 1$  glycoprotéine, l'albumine et les lipoprotéines (**Bruno et al, 1996**).

Les études d'interactions médicamenteuses in vitro ont révélés que Docetaxel est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 et de conséquence le métabolisme peut être inhibé par les inhibiteurs du CYP3A4, tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la troléandomycine et la nifédipine (**Engels et al, 2004**).

L'élimination de Docetaxel se fait à la fois dans l'urine et dans les selles suite au métabolisme oxydatif du groupe des esters de tert-butyle, mais l'excrétion fécale est la principale voie d'élimination (**Bruno et al, 1998**).

### **I.3.1.4. Toxicité**

La neutropénie est le principal effet indésirable, survenant chez > 90 % des patients recevant 100 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel (**Burriss et al, 1993**). La neutropénie est généralement réversible, et ne nécessite pas une hospitalisation. La toxicité hématologique pourrait se manifester par une anémie ou une thrombopénie. Des réactions d'hypersensibilité surviennent chez certains patients et sont généralement observés dans les premières minutes suivant l'administration du docétaxel. Des réactions allergiques tardives et des œdèmes périphériques sont décrites comme des effets secondaires retardés et lié à la dose cumulée de Docetaxel. La prémédication par corticoïdes retarde l'apparition de ces symptômes. Divers types d'événements cutanés, notamment mucite, desquamation, brûlures cutanées et modifications des ongles ont été rapportés chez une grande proportion de patients. Les événements

indésirables comprennent aussi la neuropathie périphérique, l'alopecie, l'asthenie, les nausées les diarrhées, les myalgies et les stomatites (Puisset et al, 2007).

Récemment des cas d'entéocolite neutropéniant associée des diarrhées sévères, des douleurs abdominales et une neutropénie fébrile ont été décrites avec une gravité allant jusqu'au décès. Ces événements graves ont conduit plusieurs investigations et enquêtes avec rappels des lots et arrêt temporaire de prescription de Docetaxel dans plusieurs pays (ANSM France 2017, CNPM Algérie 2023).

### I.3.2. L'Alpha-1-Glycoprotéine Acide (AAG)

#### I.3.2.1. Définition

Alpha-1-glycoprotéine acide ou Orosomucoïde a été décrit pour la première fois en 1950 (Schmid, 1953). C'est une protéine acide glycosylée de la famille des lipocalines de faible poids moléculaire (41-43 kDa). Elle est synthétisée principalement par les hépatocytes. Sa demi-vie biologique est de 3 jours. En routine clinique le dosage de l'AAG est demandé dans le cadre de profil inflammatoire de suivi de certaines infections et de profil nutritionnel (Vasson et al, 1994).

#### I.3.2.2. Structure de l'AAG

L'AGP a une teneur élevée en glucide, elle est constituée d'une partie protéique (environ 58%) constituait de 183 acides aminés et d'une partie glycanique (environ 42 %) composée principalement de galactose, mannose, N-acétylglucosamine et d'acide N-acétyl neuramique. (Vasson et al, 1994).

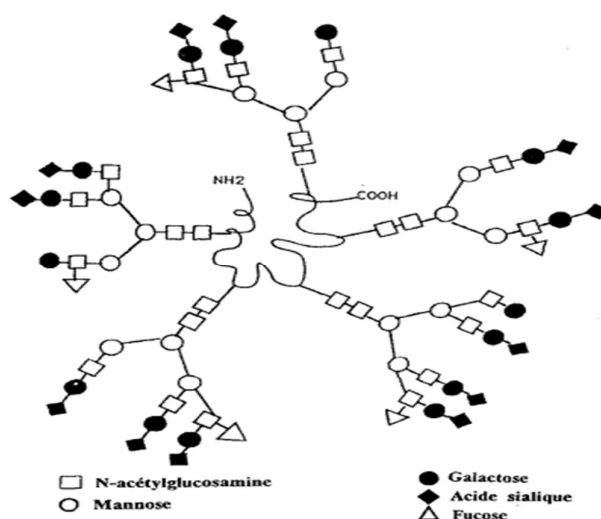


Figure 5 : Structure schématique de l'AAG (Seta, 1993)

### **I.3.2.3. Biopathologie**

Les rôles physiologiques de l'AAG sont encore mal définis, elle possède principalement une activité immunomodulateur/immunorégulateur au cours du processus inflammatoire. L'AAG provoque la sécrétion d'un facteur immunosuppresseur par les macrophages qui inhibe l'activité de l'interleukine 1 (IL1) et le chimiotactisme des monocytes (**Wigmore et al, 1997**). Dans la phase aigüe de la réponse immunitaire de certaines infections bactériennes l'AAG diminue le potentiel de phagocytose des polynucléaires neutrophiles et l'extravasation des leucocytes vers le site de l'inflammation ; et offre un effet protecteur vis-à-vis les effets délétères du TNF $\alpha$ . En plus, L'AAG augmente la résistance des globules rouges à l'hémolyse et inhibe l'agrégation plaquettaire (**Maeda et al, 1980**).

En raison de ses propriétés physico-chimiques, l'AAG présente une activité de vectorisation au niveau sanguin, L'AAG se fixe essentiellement aux médicaments basiques et neutres (propranolol, Erythromycine...). Elle possède des sites d'affinité assurant la fixation des médicaments. Les liaisons AAG-Médicament sont de type hydrophobe et ionique. Cette liaison engendre à terme des changements pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament par modification de métabolisme/excrétion et notamment une diminution de la fraction libre. Cette diminution de la fraction libre biologiquement active va se ressentir sur la distribution du médicament et donc son efficacité thérapeutique. Il est montré que la concentration sérique élevée de l'AAG est proportionnelle à la diminution de la forme libre non liée (**Haughey et al, 1985**).

### **I.3.2.4. Liaison Docetaxel-AAG**

L'albumine, la lipoprotéine et l'AAG sont les 3 principaux protéines de liaison avec Docetaxel. Il est rapporté que l'AAG est le principal vecteur du Docetaxel au plasma tenant en compte variabilités interindividuelle de sa concentration plasmatique (**Urien et al, 1996**).

Les médicaments non liés sont pharmacologiquement actifs car ils peuvent se distribuer dans les tissus ou les cellules pour se lier à leurs cibles. Chez les patients traités par Docetaxel, la fraction libre non liée de Docetaxel est corrélée au taux plasmatique de l'AAG et la clairance de Docetaxel total.

La clairance ou l'élimination de Docetaxel dépend de la fraction libre dans le plasma. Il a été démontré que la clairance du Docetaxel ainsi que ces effets étaient corrélés à la concentration sérique l'AAG, plus la concentration de l'AAG est élevée, plus la fraction plasmatique libre est faible et plus l'élimination du Docetaxel est augmentée (**Loos et al, 2003**). Également dans une étude clinique, l'AUC de Docetaxel libre était beaucoup plus associé au développement de neutropénie sévère que l'AUC du Docetaxel total (non lié + lié) (**Baker et al, 2006**). En plus, l'AAG pourrait consister un facteur prédictif de la réponse thérapeutique au Docetaxel (**Bruno et al, 2003**).

## **Chapitre II : Matériels et méthodes**

### **II.1. Type de l'étude**

C'est une étude analytique prospective non interventionnelle, centrée sur la collecte puis l'analyses des données d'une population éligible des patientes atteintes de cancer du sein.

### **II.2. Lieu de l'étude**

L'étude a été réalisée dans le service d'oncologie médicale de l'établissement public hospitalier Docteur Saadane Biskra. Le service reçoit et prend en charge les patients atteints de tumeurs malignes solides. Toutes les localisations tumorales sont traitées.

Le service contient un hôpital de jour, consultation médicale, consultation d'urgence. Les malades bénéficient de la chimiothérapie, la thérapie ciblée, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, le traitement de la douleur et les différents soins de support.

Au cours de l'année 2023, le service a reçu 632 nouveau cas de cancer, dont 215 cas de cancer du sein (34%).

### **II.3. Période de l'étude**

Le protocole de l'étude a été élaboré en Novembre 2023. Le début de recrutement des patientes pour l'étude a été commencé le 15/12/2023 jusqu'au 15/4/2024. La collecte des données cliniques et biologiques était suivie jusqu'au 15/5/2024.

### **II.4. Modalités et déroulement de l'étude**

#### **II.4.1. Patients**

Les femmes atteintes de cancer du sein sous chimiothérapie type Docetaxel sont la population étudiée.

Toutes les patientes ont été informées par le médecin investigateur et l'infirmière coordinatrice sur le déroulement du protocole de l'étude. Le prélèvement sanguin additionnel pour le dosage d'AAG se ferait après consentement éclairée des malades.

- Critères d'inclusion :

Les nouvelles patientes atteintes de cancer du sein

- Quel que soit le stade de la maladie localisé ou métastatique,
- Qui reçoivent un protocole de chimiothérapie type Docetaxel en monothérapie ou en association
- En situation néoadjuvante, adjuvante ou palliative

- Critères d'exclusion :

- Patientes ayant déjà reçu une chimiothérapie ou une hormonothérapie
- Patientes présentant une perturbation du bilan hépatique (ASAT/ALAT  $\geq$  1.5 fois la normale)
- Patientes ayant reçu des médicaments influençant le dosage d'AAG (Extencilline, Erythromycine, Lasilix, Bétabloquants).
- Patientes mise facteurs de croissance à titre systématique (Schéma dose-dense) ou prophylactique.

#### II.4.2. Méthodes

Les patientes ont reçu Docetaxel dans le cadre du protocole thérapeutique validé en réunion de concertation pluridisciplinaire : Docetaxel (Docetaxel trihydrate 20mg/ml, flacon de 4ml, SAIDAL, décret d'enregistrement N° 21/05 G 071/003) à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse continue de 2 heures.

Le dosage d'AAG chez les patientes incluses dans l'étude se fait avant la première administration de Docetaxel, par technique d'immunoturbidimétrie.

Tableau 4 : Méthodologie de mesure de l'Alpha 1 acide glycoprotéine

Analyseur de biochimie	Cobas - ROCHE
Technique	Immunoturbidimétrie
Echantillon	Plasma recueilli sur EDTA
Valeurs de référence	0,5 – 1,5 g/L

Les patientes seront ensuite incluses dans un protocole de suivi comportant un volet clinique et un volet biologique :

- Une surveillance clinique est réalisée le J1 J8 J15 et J21, les patients ont été invités à des consultations programmées ou immédiates en urgence pour le contrôle des effets secondaires. Les effets secondaires au Docetaxel sont classés selon les critères NCI-CTCAE.
- Le contrôle biologique comporte la réalisation d'une FNS le J8.

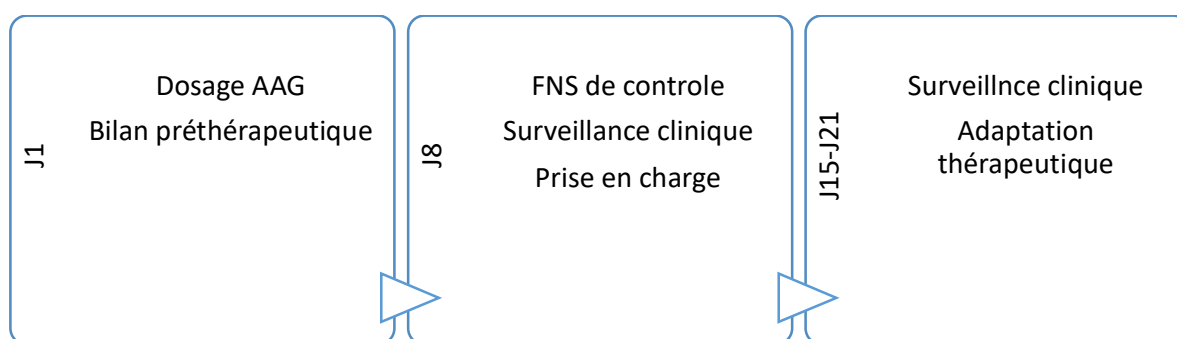


Figure 6 : Calendrier de dosage et de suivi

- La neutropénie est définie par un taux des polynucléaires neutrophiles  $\leq 2000$  éléments/mm<sup>3</sup>
- La neutropénie fébrile est définie par Neutropénie de Grade 4 (ou neutropénie de Grade 3 avec grade 4 prévisible dans les 48h) et  $T^{\circ} \geq 38,3$  °C OU •  $T^{\circ} \geq 38,0$  °C : 2 mesures en moins de 2 heures.

Tableau 5 : Grades de la neutropénie post chimiothérapie selon NCI-CTCAE v6.0 2022

Grades de neutropénie (dosage des PNN)				
1	2	3	4	5
1500 - 2000/ mm <sup>3</sup>	< 1500 –1000/mm <sup>3</sup>	< 1000 –500/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>	Décès

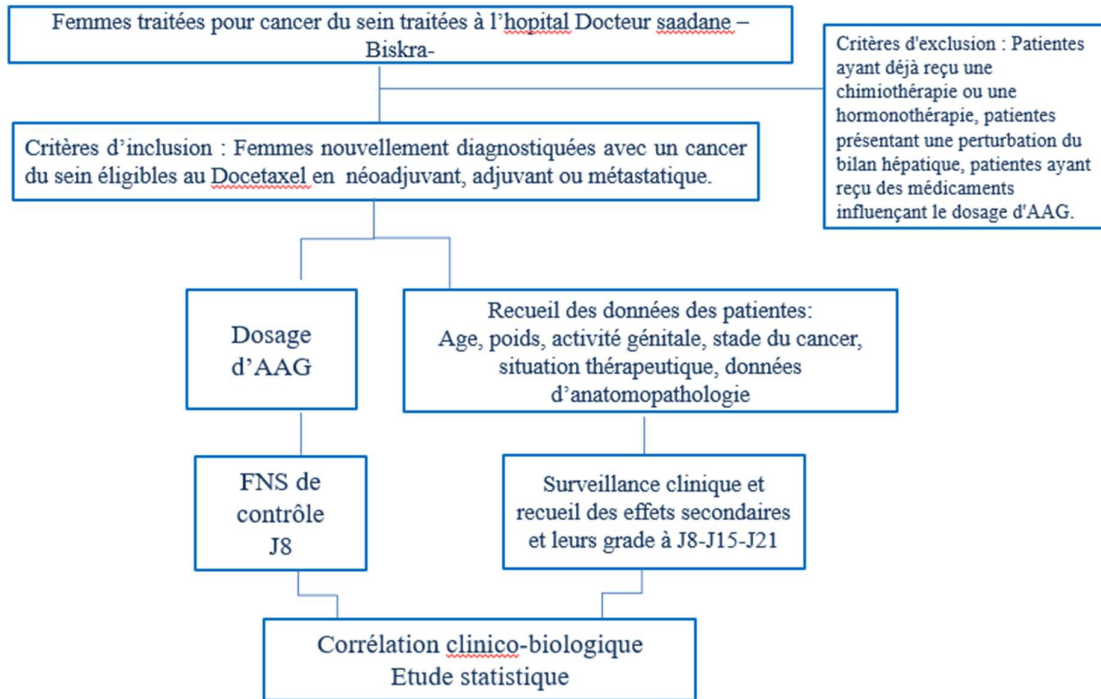


Figure 7 : Récupératif de protocole de l'étude

## II.5. Recueil des données

Le recueil des données des patientes concerne :

- L'âge
- Le poids
- L'activité génitale
- Le stade du cancer
- La situation thérapeutique (adjuvant, néoadjuvant métastatique)
- Les données d'anatomopathologie (type histologique du cancer, récepteurs hormonaux, surexpression HER2, Ki67)
- Les effets secondaires cliniques
- Le taux des globules blancs et PNN à J8
- La réponse thérapeutique histologique

## II.6. Analyses des données

Les données ont été saisies sur EXCEL, l'analyse statistique a été faite par XLSTAT 2024.2.0 (version d'essai)

## Chapitre III : Résultats et discussion

### III.1. Résultats

#### III.1.1. Description des caractéristiques de l'échantillon

Du 15/12/2023 au 15/4/2024, 68 nouvelles patientes traitées pour cancer du sein ont été reçues. 35 patientes étaient éligibles pour participer à l'étude, 30 patients ont été incluses dans le protocole.

- L'âge médian était de 49.5 ans, l'âge moyenne est 50.5 ans (36 ans - 71 ans).
- Le poids moyen était de 69 kg (34 -106)

Tableau 6 : Caractéristiques de l'échantillon étudiée

Age	N°	Fréquence (%)
30 – 40 ans	4	13.33
40 – 50 ans	12	40
50 – 60 ans	10	33.33
60 - 70 ans	3	10
70 ans>	1	3.33

#### III.1.2. Activité génitale

16 femmes de la population étudiée était en activité génitale (53.33%), et 14 femmes ménopausées (46.66%)

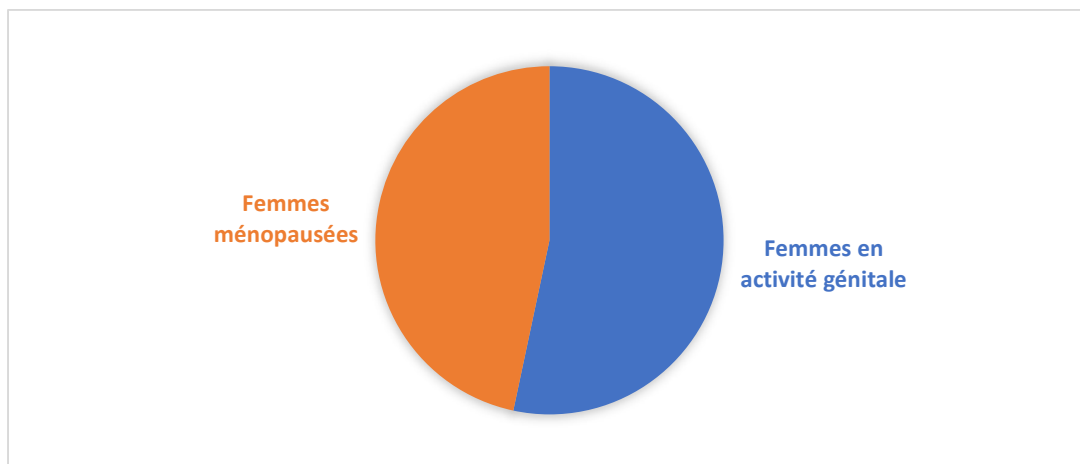


Figure 8 : Pourcentage des femmes en activité génitale

### III.1.3. Situation thérapeutique

Sur les 30 femmes incluses dans l'étude ; 6 femmes s'est présentées en situation métastatique palliative (20%), 7 patientes ont reçu la chimiothérapie en situation adjuvante après le traitement chirurgicale (23.33%), et 17 patientes ont reçus une chimiothérapie néoadjuvante avant l'acte chirurgicale (56.66%).

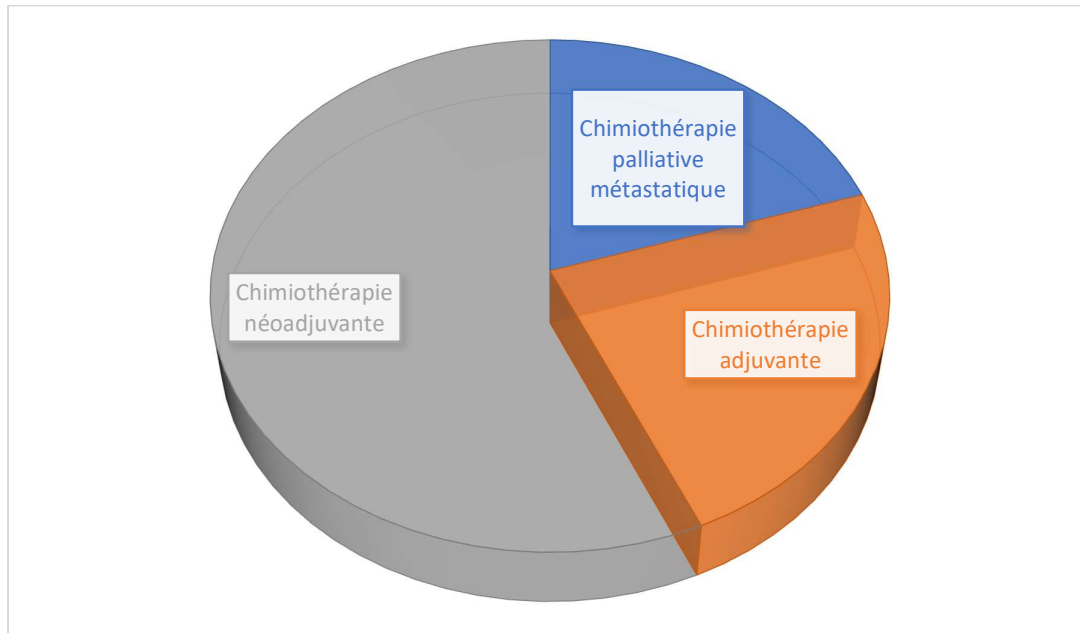


Figure 9 : Indication de la chimiothérapie

### III.1.4. Profil biomoléculaire du cancer du sein

La moitié des patientes (15 sur 30) était HER2 positive, 2 cancers triple négatif (6.66%), et le reste de type luminal, dont 6 cas luminal A (20%) et 7 carcinome luminal B (23.33%)

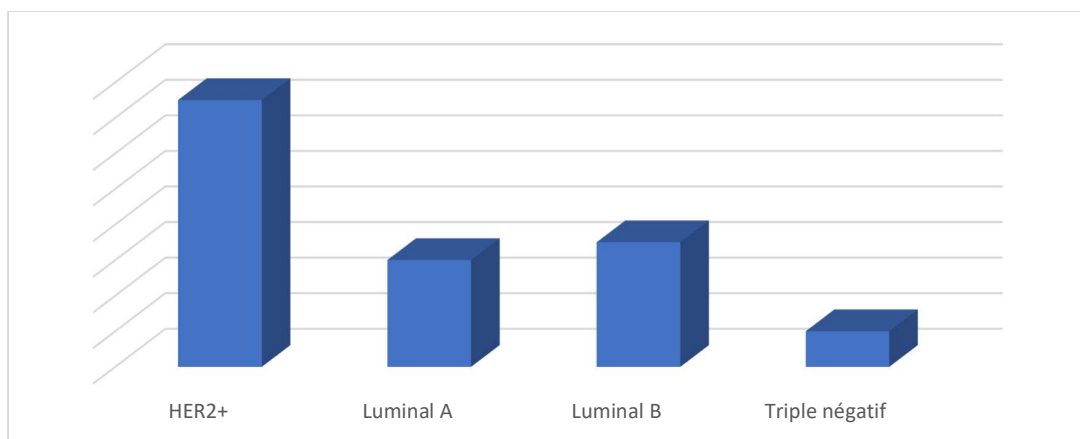


Figure 10 : Sous types biomoléculaires

### III.1.5. Protocole thérapeutique

L'association de chimiothérapie est différente selon le type du cancer, le profil immunohistochimique, le stade de la maladie et les objectifs thérapeutiques, le protocole pourrait être alterné et associé des thérapies ciblées dans les cas HER2+. Le nombre total des cures est entre 6 et 8 séances au total dans les situations néoadjuvante et adjuvante. Dans les approches métastatiques ; une réévaluation clinique et radiologique de la réponse thérapeutique se fait après 4 à 6 cures de chimiothérapie pour décider de continuer ou changer le traitement. Les protocoles utilisés dans notre étude sont étagés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7 : Liste des protocoles de chimiothérapie utilisés dans l'étude

Protocole	N°	Fréquence (%)
3 FAC/3 Docetaxel	10	33.33
3 FAC/3 Doctaxel + Carboplatine	2	6.66
Docetaxel-Doxorubicine	3	10
3 FAC/3 Docetaxel + Trastuzumab	4	13.33
3 FAC/3 Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	8	26.66
Docetaxel-Trastuzumab-Pertuzumab	3	10

### III.1.6. Effets secondaires cliniques de Docetaxel

La surveillance clinique à J1 J8 J15 et J21 a objectivée que 16 patientes ont présentées des effets secondaires au Docetaxel (53.33%).

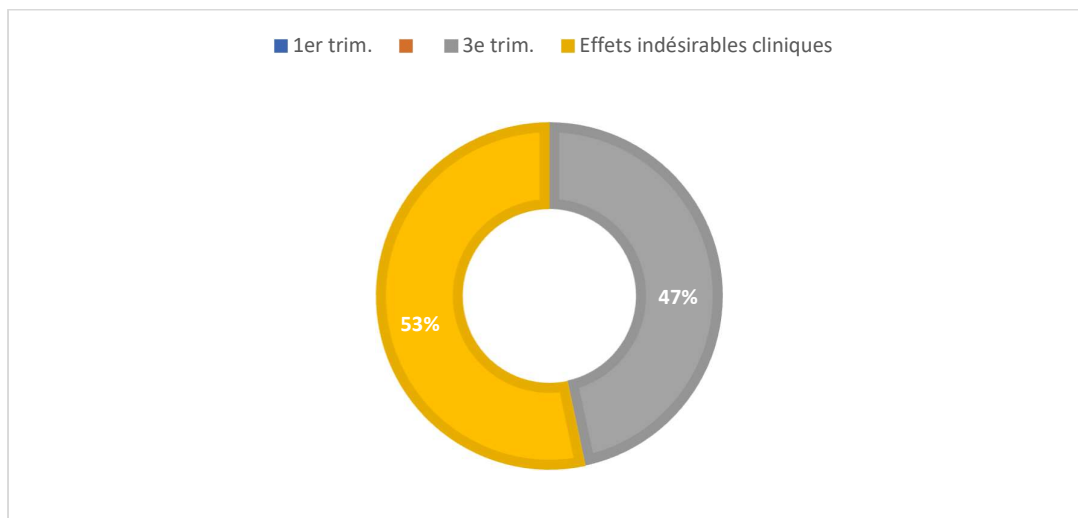


Figure 11 : Pourcentages des patientes qui ont développées des effets indésirables

L'effet secondaire le plus remarqué était les arthralgies, les effets secondaires digestives étaient présentés par les douleurs abdominales et les diarrhées. Ainsi qu'une toxicité cutanée type brûlures et une mucite. 2 cas d'entérocolite neutropénisante ont été enregistrés et nécessitant une hospitalisation.

Tableau 8 : Les effets secondaires recensés

Toxicité clinique	N°	Fréquence (%)
Diarrhée	7	23.33
Arthralgies	13	43.33
Mucite	2	6.66
Brûlures cutanée	3	10
Douleurs abdominales	3	10

### III.1.7. Effets secondaires biologiques de Docetaxel

La surveillance biologique effectuée à J8 par la réalisation de FNS a montré que 23 patientes ont présentées une neutropénie (76.66%).

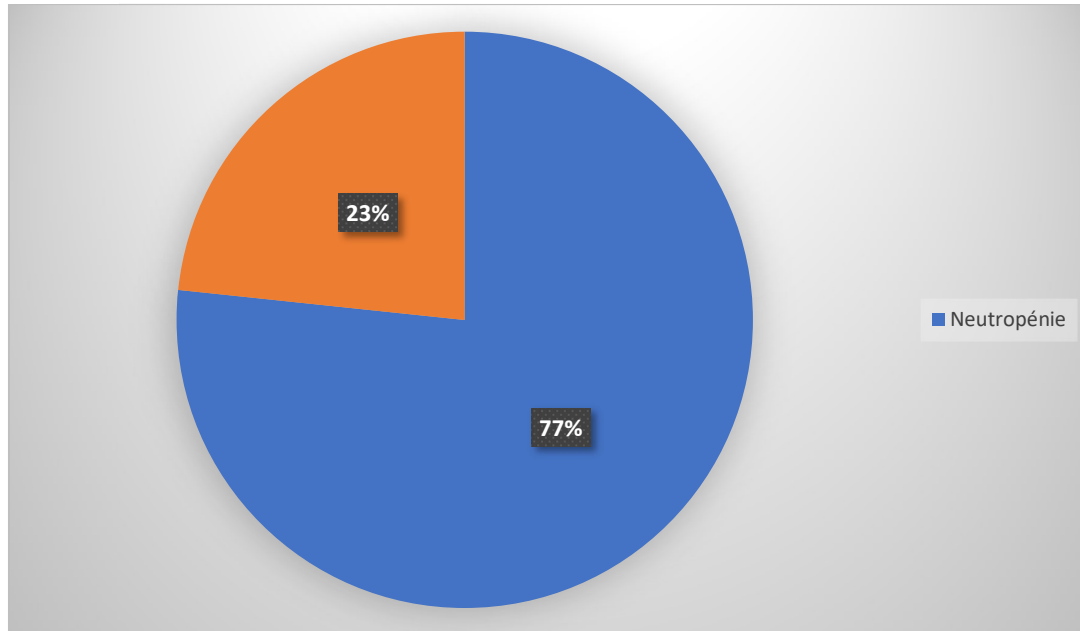


Figure 12 : Pourcentages des patientes qui ont développées une neutropénie

Huit cas était une neutropénie sévère (26.66%). La plupart des patientes ont été traitée en ambulatoire et 2 patientes ont été hospitalisée pour prise en charge de la neutropénie fébrile associée à une toxicité digestive (6.66%). Les suites étaient favorables et il n'y avait pas de cas de décès. Par contre l'administration de Docetaxel a été interrompu définitivement et remplacé par Paclitaxel chez 3 patientes.

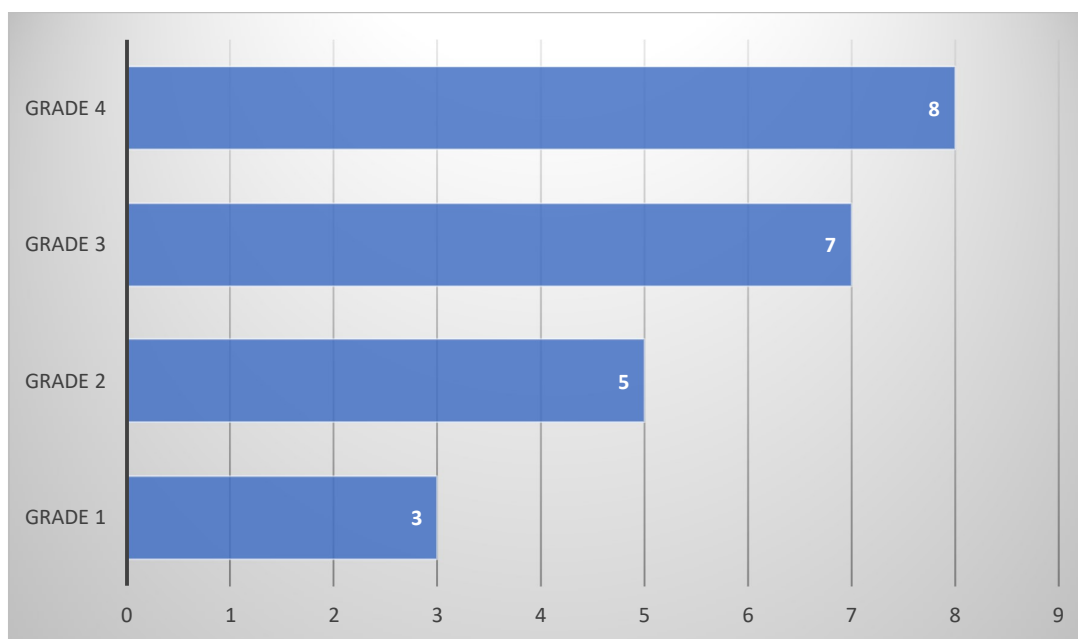


Figure 13 : Grades de la neutropénie

### III.1.8. Statistiques descriptives

Le taux de PNN à J8 varie entre 50/mm<sup>3</sup> à 4920/mm<sup>3</sup>. IL existe une grande variabilité interindividuelle du taux d'AGG dosé qui se varie entre 0,43 g/l à 2,56 g/l avec une moyenne de 0,92 g/l.

Tableau 9 : statistiques descriptives

Variables	Observations	Obs. avec données manquantes	Obs. sans données manquantes	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
PNN	30	0	30	50,000	4920,000	1303,33	1088,569
AAG	30	0	30	0,430	2,560	0,921	0,412
GB	30	0	30	40,000	7040,000	2587,667	1555,694
Age	30	0	30	36,000	71,000	50,567	9,287
Poids	30	0	30	34,000	106,000	69,133	15,233

### III.1.9. Matrice de corrélation (Pearson (n))

Tableau 10 : Matrice de corrélation Pearson

Variables	PNN	AAG	GB	Age	Poids
PNN	<b>1</b>	<b>0,401</b>	<b>0,947</b>	-0,071	0,014
AAG	<b>0,401</b>	<b>1</b>	0,301	0,208	-0,106
GB	<b>0,947</b>	0,301	<b>1</b>	-0,082	0,101
Age	-0,017	0,208	-0,082	<b>1</b>	0,168
Poids	0,014	-0,106	0,101	0,168	<b>1</b>

Les valeurs en gras sont différentes de 0 à un niveau de signification  $\alpha=0,05$ . La corrélation entre les variables GB et PNN est logique et attendue. Par contre ; la seule corrélation statistique entre les 5 variables quantitatives est AAG-PNN, mais elle est inférieure à 0,5.

Dans le diagramme de dispersion ci-dessous, il existe une corrélation positive directe mais faible entre les 2 variables AAG et PNN.

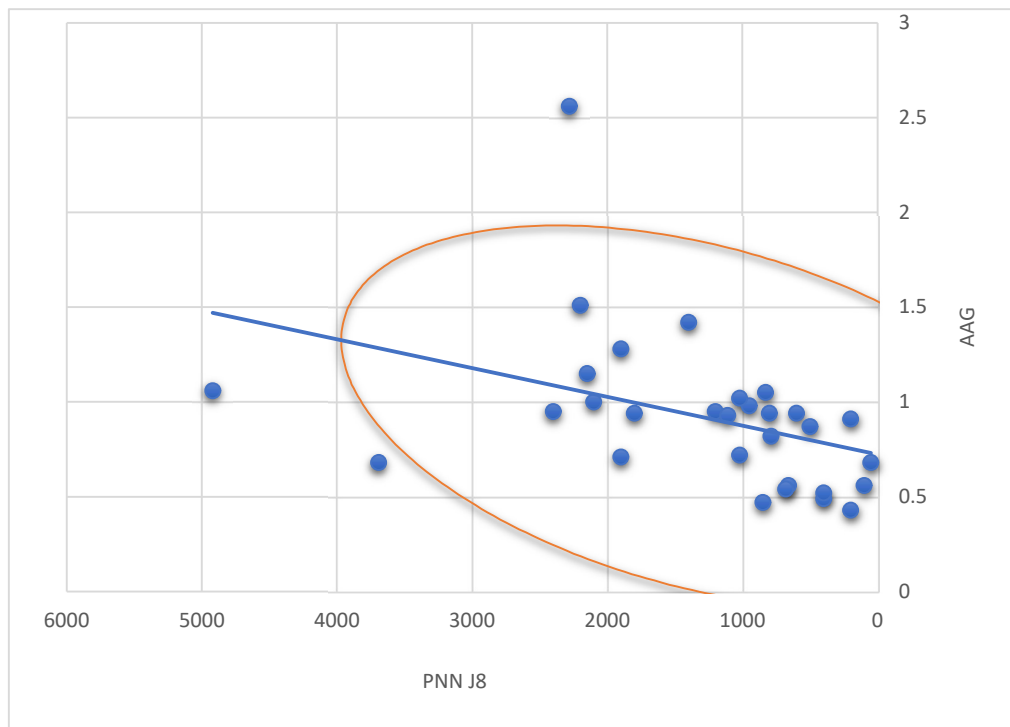


Figure 14 : Nuages de points Pearson PNN-AAG

En revanche, il n'y a pas de corrélation entre les variables âge et taux d'AAG.

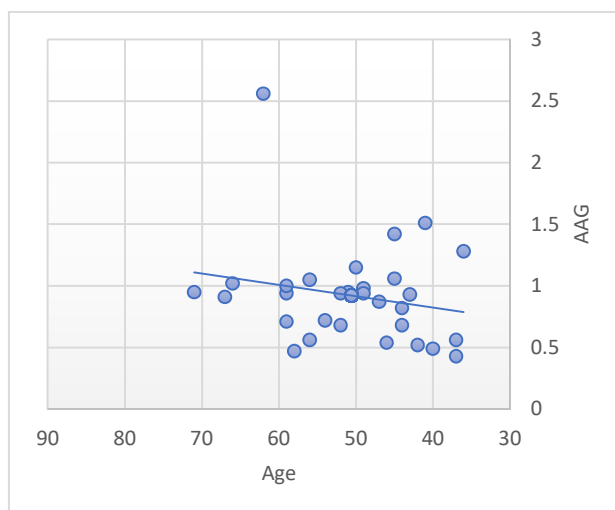


Figure 15 : Nuages de points Pearson AAG-Age

### III.1.10. Test de sphéricité de Bartlett : AAG/PNN

Tableau 11 : Test de Bartlett

Khi <sup>2</sup> (valeur observée)	71,830
Khi <sup>2</sup> (valeur critique)	18,307
DDL	10
p-value (bilatérale)	<b>&lt; 0,0001</b>
alpha	0,05

H0 : Il n'y a pas de corrélation significativement différente de 0 entre les variables.

Ha : Au moins l'une des corrélations entre les variables est significativement différente de 0.

Etant donné que le p calculé est inférieur au niveau de signification  $\alpha = 0,05$ , l'hypothèse Ha est retenue (corrélations entre les 2 variables AAG et PNN significativement différentes de 0).

### III.1.12. Mesure de précision de l'échantillonnage de Kaiser-Meyer-Olkin

Tableau 12 : Mesure de KMO

PNN	0,500
AAG	0,540
GB	0,499
Age	0,409
Poids	0,237
KMO	0,489

La valeur KMO est inférieure à 0,5, elle est jugée donc inacceptable.

### III.1.13. Analyse en composantes principales

#### Corrélation entre les variables et les facteurs

Tableau 13 : Corrélation variables /facteurs

	F1	F2	F3	F4	F5
PNN	0,969	-0,098	0,092	-0,140	0,152
AAG	0,573	0,305	-0,577	0,496	-0,016
GB	0,944	-0,091	0,219	-0,177	-0,146
Age	-0,018	0,883	-0,250	-0,396	0,000
Poids	0,038	0,549	0,766	0,307	0,011

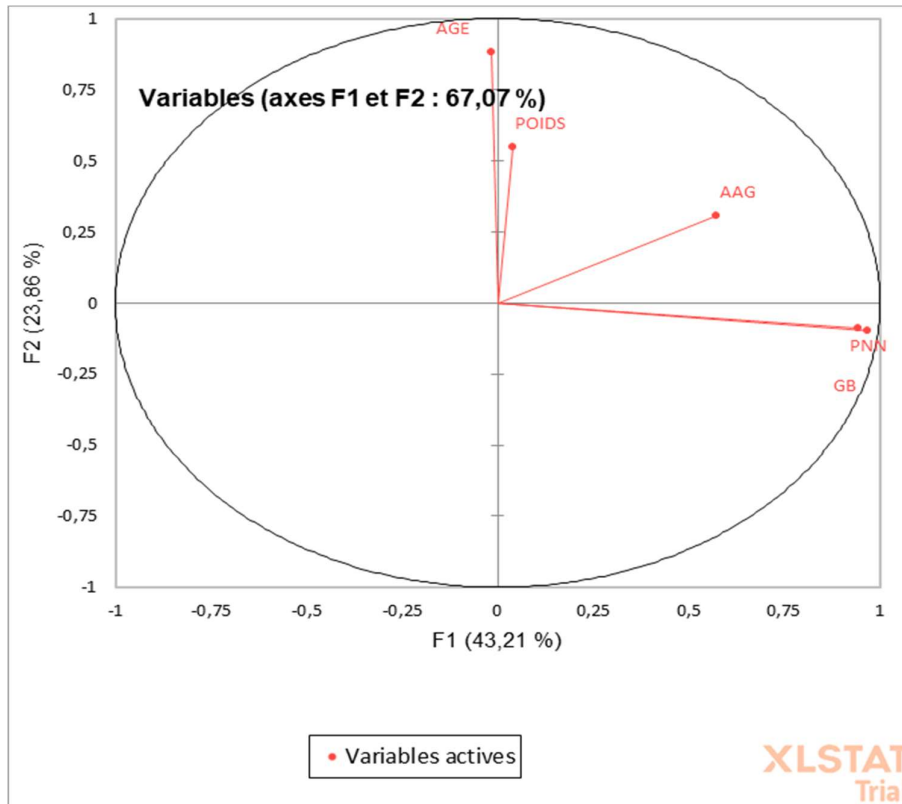


Figure 16 : Mapping de corrélation entre PNN, GB et AAG

Les points PNN, GB et AAG sont très proche du cercle de corrélation et donc très bien représentés sur le mapping. L'angle plutôt fermé (en partant de l'origine) que forment les points PNN et AAG indique que ces 2 variables sont assez bien corrélées entre elles. En revanche, l'angle 90 formé par PNN et Poids et âge indique que ces variables sont indépendantes entre elles.

Le fait que l'âge soit proche de l'axe 1 indique qu'il est très bien représenté par cet axe. Comme il est très éloigné de l'axe 2, on peut conclure qu'il est peu représenté par cet axe.

### III.2. Discussion

Ce travail a été réalisé dans le but d'étudier le profil de tolérance de Docetaxel et sa corrélation avec le dosage de de l'Alpha-1-Glycoprotéine Acide.

L'âge médiane de la population étudiée était de 49.5 ans ce qui est corrélé avec les données épidémiologiques de la survenue du cancer chez la femme algérienne. Le cancer du sein en Algérie survient en âge plus jeune que les pays occidentaux (**Sami et al., 2016**), l'âge médian était de 47 ans (**Registre de cancer d'Alger, INSP, 2012**). Plus de la moitié des patientes avaient un poids supérieur à 70 kg, l'obésité consistait avec la sédentarité un facteur de risque incriminé dans l'augmentation de l'incidence du cancer du sein dans les dernières décennies. La majorité des patientes présentaient un cancer à un stade localisé accessible à un traitement curatif, le dépistage organisé et la sensibilisation du cancer du sein offre une chance à la découverte de la maladie à un stade précoce.

Dans cette étude le profil biomoléculaire le plus répandu était les carcinomes HER2+. En revanche ; les cancers HER2 présente 17 à 20% des cancers du sein (**American Cancer Society, 2018**), la population dans cette étude a été sélectionnée ce que ne reflète pas les données épidémiologiques réelle.

La chimiothérapie est largement indiquée dans le cancer du sein dans les différents stades de la maladie ; elle est indiquée au stade métastatique dans les cancers triples négatifs systématiquement, et en association avec les anti-HER2 dans les tumeurs qui expriment le HER2 (**Mary et al., 2005**). Dans les cancers avec expression des récepteurs hormonaux elle est indiquée d'emblée en présence de crise viscérale ou après échec de l'hormonothérapie (**NCCN, 2024**). Dans les stades localisés ; la décision de commencer par la chimiothérapie ou la chirurgie mammaire est discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction de plusieurs facteurs (**Coates et al., 2015**). Suivant les nouvelles recommandations, la chimiothérapie néoadjuvante est indiquée en premier lieu dans les cancers triples négatifs et HER2+ ce qui explique que plus de la moitié de la population de cette étude ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante. Le protocole est en général une association de plusieurs drogues de chimiothérapie, une association de taxanes et d'anthracyclines est recommandée (**Peto et al., 2012**). Dans cette étude 6 protocoles de chimiothérapie ont été utilisées.

Le profil de tolérance de Docetaxel a été marqué par l'apparition de manifestations cliniques indésirables chez 53% des malades. Les données de la littérature stipulent que l'administration de Docetaxel pourrait se compliquer par une réaction d'hypersensibilité aigue qui engage le pronostic vital dans 2% des cas (**Wang et al., 2001**), aucun cas d'hypersensibilité aigue ou toxicité mortelle n'a été déclaré dans cette étude. La prémédication par corticoïdes et antihistaminique diminuée le risque de réaction allergique à la perfusion.

Les effets secondaires enregistrés dans ce travail sont présentés essentiellement par les arthralgies, la toxicité digestive et une toxicité cutanée. Il faut noter que la fatigue qui est un effet majeur de Docetaxel (**Maria et al., 2014**) n'a pas été mentionnée parce que les patientes ont reçu soit d'autres drogues de chimiothérapie occasionnant la fatigue en association avec Docetaxel, soit une chimiothérapie antérieure dans les protocoles alternée (FAC). En plus, Docetaxel est susceptible d'entraîner une toxicité unguéale fait de changement d'aspect, de fragilité et d'hémorragie des ongles (**Winther et al., 2007**), il n'y avait pas de toxicité unguéale recensée dans ce travail à cause probablement de la prévention par l'application systématique de vernis à ongles chez toutes les patientes ayant reçu Docetaxel.

Les deux tiers des malades ont eu une neutropénie après la première séance de Docetaxel. La myélosuppression est l'une des toxicités les plus courantes de Docetaxel (**Burris et al., 1993**), elle survient le plus souvent 8 à 10 jours après l'administration initiale. Cette neutropénie était de grade 4 ( $PNN \leq 500$  éléments/mm<sup>3</sup>) chez un quart des patientes. La prise en charge est généralement ambulatoire, et l'hospitalisation est indiquée en fonction de la profondeur de la neutropénie et les facteurs de risque. Deux patientes dans cette étude ont été hospitalisées pour prise en charge de la neutropénie fébrile.

L'analyse statistique a montré une corrélation mais peu représentative entre l'âge des patientes et le taux d'AAG, il était démontré que le taux sérique d'AAG est légèrement abaissée chez les femmes âgées entre 20 et 45 ans, et au cours de la grossesse de fait que la synthèse de l'AAG est augmentée par les androgènes et les glucocorticoïdes et diminuée par les œstrogènes (**Smith et al., 2018**). Par contre, l'étude n'a pas montré une corrélation entre l'activité génitale et le l'âge d'une part et la survenue de neutropénie de l'autre part. D'autres études ont conclu que les femmes âgées sont plus susceptibles de développer une neutropénie secondaire à une chimiothérapie par Docetaxel (**Minami et al., 2004**).

Ce travail objective qu'il existe une corrélation entre le taux de base de l'AAG avant traitement par Docetaxel et la survenue de neutropénie. Les patientes incluses dans l'études qui ont eu une diminution des PNN à J8 post chimiothérapie présentent un taux sérique d'AAG plus bas ( $p < 0,0001$ ). La pharmacodynamique et la pharmacocinétique de Docetaxel est largement liée à l'AAG dans les études cliniques, de fait de liaison Médicament-AAG. La diminution d'AAG entraîne une augmentation de la forme libre de Docetaxel et une diminution de la clearance. Cette diminution de la clearance est responsable théoriquement de l'accentuation des effets secondaires (**Baker et al., 2005**).

L'AAG est principalement responsable de la variabilité interindividuelle de la fraction non liée du Docetaxel (**Urien et al., 1996**) mais la variabilité de l'AAG n'est pas associée à des modifications marquées de l'AUC de Docetaxel libre et de fait le taux d'AAG ne conduit pas à une recommandation de posologie de Docetaxel basée sur le dosage pré thérapeutique d'AAG (**Puisset et al., 2007**).

Dans le même sens, cette étude confirme l'intérêt de l'AAG dans la suivie clinique et biologique des patientes traitées par Docetaxel dans le cancer du sein. En revanche, la limitation principale de l'étude était la taille de l'échantillon qui ne permet pas d'extraire des résultats plus pertinents et de conclure à une recommandation proposant le niveau d'AAG comme facteur déterminant de la posologie individuelle de Docetaxel et ainsi comme facteur prédictif de la toxicité notamment la neutropénie.

## Conclusion

Le cancer du sein est le premier cancer dans l'Algérie et dans le monde. Les avancées en matière de la prévention primaire et le dépistage précoce ont permis de diagnostiquer le cancer du sein à des stades précoces permettant des traitements moins mutilants et des chances plus élevées de rémission pour les malades. Les progrès thérapeutiques ont conduit récemment au développement de médecine personnalisée qui propose des thérapeutiques plus ciblées. Malgré ces progrès, la chimiothérapie conventionnelle garde sa place angulaire dans l'approche thérapeutique du cancer du sein. Docetaxel est une chimiothérapie largement utilisée dans les différents stades de la maladie. Son efficacité prouvée a par contre un prix d'effets secondaires parfois mortelle. La neutropénie est l'effet indésirable majeur de Docetaxel qui est parfois sévère et engage le pronostic vital.

L'alpha-1 acide glycoprotéine est impliqué dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Docetaxel par son rôle de liaison, ce rôle entraîne des modifications de clearance et d'élimination du médicament et traduit cliniquement par l'implication dans l'effet thérapeutique et les effets secondaires.

Cette étude a analysé les caractéristiques cliniques, histopronostiques et biologiques des patientes atteintes de cancer du sein traitées par Docetaxel et elle a conclu que le niveau d'AAG est liée au développement de neutropénie, les patients qui ont un taux bas d'AAG ont plus susceptible d'avoir une neutropénie.

Ce travail objective qu'il existe une corrélation entre le taux de base de l'AAG avant traitement par Docetaxel et la survenue de neutropénie. Les patientes incluses dans l'études qui ont diminution des PNN à J8 post chimiothérapie présentent un taux sérique d'AAG plus bas ( $p < 0,0001$ ). Cette constatation est faiblement démontrée statistiquement ( $R = 0,4$ ).

Par contre, l'étude n'a pas montrée une corrélation entre l'activité génitale et le l'âge d'une part et la survenu de neutropénie de l'autre part. D'autres études ont conclu que les femmes âgées sont plus susceptibles de développer une neutropénie secondaire à une chimiothérapie par Docetaxel.

Cette étude confirme l'intérêt de l'AAG dans la suivie clinique et biologique des patientes traitées par Docetaxel dans le cancer du sein.

L'inclusion des patientes dans le protocole de l'étude a conduit à des contrôles programmés ce qui été traduit par un meilleur suivi clinique et psychologique des patientes.

La limitation principale de cette étude était la taille de l'échantillon. Une étude plus étalée dans le temps afin d'obtenir un large échantillon est nécessaire pour pouvoir réaliser une analyse confirmant les résultats de cette étude et démontre une éventuelle définition de l'AAG comme un facteur prédictif dépendant de la survenue de neutropénie chez les patientes traitée par Docetaxel.

## Références bibliographiques

**Aldaz A, Schaiquevich P, Aramendía JM. (2023).** A pharmacometrics model to define docetaxel target in early breast cancer. *Br J Clin Pharmacol*, 89(2), 727-736.

**Baker SD, Zhao M, Lee CK et al. (2004).** Comparative pharmacokinetics of weekly and every-three-weeks docetaxel. *Clin Cancer Res*, 10, 1976–1983.

**Bruno R, Hille D, Riva A et al. (1998).** Population pharmacokinetics / pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 16, 187–96.

**Bruno R, Olivares R, Berille J et al. (2003).** Alpha-1-acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factor of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res*, 9, 1077–1082.

**Burris H, Irvin R, Kuhn J et al. (1993).** Phase I clinical trial of taxotere administered as either a 2-hour or 6-hour intravenous infusion. *J Clin Oncol*, 11, 950–958

**Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. (2020).** 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*, 31, 1623–1649.

**Coates, E. Winer, A. Goldhirsch, R. Gelber, M. Thürlimann, H.-J. (2015).** Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*, 26, 1533–1546,

**Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. (2014).** Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer: a randomised, multicentre, open label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 5, 1303–1310.

**Engels FK, Loos WJ, Van der Bol JM et al. (2011).** Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing: a randomized pharmacokinetic study. *Clin Cancer Res*, 17, 353–362.

**Extra JM, Rousseau F, Bruno R, Clavel M, Le Bail N, Marty M. (1993).** Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion. *Cancer Res*, 53, 1037–1042.

- Figgitt DP, Wiseman LR. (2020).** Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. *Drugs*, 59(3), 621-651.
- Fink M, Ziegler I, Maier K, Wilmanns W. (1982).** Blood levels of a pteridine-binding alpha 1-acid glycoprotein in cancer patients. *Cancer Res*, 42(4), 1574-1578.
- Hirth J, Watkins PB, Strawderman M, Schott A, Bruno R, Baker LH. (2000).** The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance. *Clin Cancer Res*, 6, 1255–1258.
- Loos WJ, Baker SD, Verweij J, Boonstra JG, Sparreboom A. (2003).** Clinical pharmacokinetics of unbound docetaxel: role of polysorbate 80 and serum proteins. *Clin Pharmacol Ther*, 74, 364–371.
- Makin G. (2018).** Principles of chemotherapy. *Pediatrics and Child Health*. 28(4), 183-188.
- Mary M et al. (2005).** Randomized phase III trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment. *J Clin Oncol*, 23, 4265- 4274.
- McLeod HL, Kearns CM, Kuhn JG, Bruno R. (1998).** Evaluation of the linearity of docetaxel pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol*, 42, 155–159.
- Minami H, Ohe Y, Niho S et al. (2004).** Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients. *J Clin Oncol*, 22, 2901–2908.
- Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, et al. (2022).** Subtypes of Breast Cancer. *Breast Cancer*, 6, 31-42.
- Peto R, Davies C et al. (2012).** Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379, 432–444.
- Puisset F, Alexandre J, Treluyer JM et al. (2007).** Clinical pharmacodynamic factors in docetaxel toxicity. *Br J Cancer*, 97, 290–296.
- Qiong L, Yin J. (2022).** Characterization of alpha-1-acid glycoprotein as a potential biomarker for breast cancer. *Bioengineered*, 13(3), 5818-5826.

**Ringel I, Horwitz SB. (1991).** Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst*, 83, 288–291.

**Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. (2016).** American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016, 34, 611–635.

**Schmid, J. (1953).** Preparation and Properties of Serum and Plasma Proteins. Separation from Human Plasma of Polysaccharides, Peptides and Proteins of Low Molecular Weight. Crystallization of an Acid Glycoprotein. *Journal of the American Chemical Society*, 75, 60-68.

**Smith, S.A., Waters, N.J. (2019).** Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Drugs Binding to Alpha-1-Acid Glycoprotein. *Pharm Res*, 36, 30-49.

**Taguchi T, Furue H, Niitani H et al. (1994).** Phase I clinical trial of RP 56976 (docetaxel) a new anticancer drug. *Gan To Kagaku Ryoho (Japanese)*, 21, 1997–2005.

**Urien S, Barre J, Morin C, Paccaly A, Montay G, Tillement JP (1996).** Docetaxel serum protein binding with high affinity to alpha 1-acid glycoprotein. *Invest New Drugs*, 14, 147–151.

**Vasson, M. Roch-Arveiller, C. Couderc, J. Baguet, D. Raichvarg. (1994).** *Clinica Chimica Acta*, 224, 65-71.

**Vidali S, Susini T. (2023).** Breast Cancer Risk and Prevention: A Step Forward. *Cancers (Basel)*, 15(23), 5559-5565.

**Wigmore, K.C. Fearon, J.P. Maingay, P.B. Lai, J.A. (1997).** Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. *Am. J. Physiol*, 273, 720-726.

**Winther D, Saunte DM, Knap M, Haahr V, Jensen AB. (2007).** Nail changes due to docetaxel – a neglected side effect and nuisance for the patient. *Support Care Cancer*, 15, 1191–1197.

## Webographie

- Bulletin des tumeurs d'Alger. Institut National de Santé Publique :  
« <https://www.insp.dz/> » (consulté le 29/5/2024).
- Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. National Cancer Institute :  
« <https://seer.cancer.gov/> » (consulté le 12/5/2024).
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0:  
« <https://ctep.cancer.gov> » (consulté le 14/4/2024).
- Courrier de pharmacovigilance et de matériovigilance. Centre National De Pharmacovigilance Et De Matériovigilance : « <https://www.cnpm.org.dz/> » (consulté le 23/3/2024).
- Docetaxel : levée de la recommandation d'éviter son utilisation dans le cancer du sein et renforcement de l'encadrement des pratiques. Archives ANSM :  
« <http://archiveansm.integra.fr/> » (consulté le 23/3/2024).
- ESMO Clinical Practice Guidelines : Breast Cancer;  
« <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-breast-cancer> » (consulté le 3/5/2024).
- Global Cancer Observatory, GLOBOCAN 2022: « <https://gco.iarc.fr/en> » (consulté le 16/4/2024).
- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Global Cancer Observatory: « <https://gco.iarc.fr> » (consulté le 30/4/2024).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®):  
« <https://nccn.org/guidelines> » (consulté le 2/5/2024).