

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Béjaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Filière Sciences Biologiques
Spécialité Biochimie appliquée



Réf :.....

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

MASTER

Thème

**Etude des variations biochimiques et
hématologiques des patients cancéreux durant
la chimiothérapie**

Présenté par :

BAHRI Houria & RABHI Tafath

Soutenu le : **24 Juin 2018**

Devant le jury composé de :

Mme. AYOUNI K.	MCB	Présidente
Mme. BENSALÉM S.	MCB	Encadreur
Mme. OUAHMED H.	MCB	Examinatrice

Année universitaire : 2017 / 2018

Remerciements

Avant tout, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant qui nous a donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour réaliser ce travail.

Aussi nous adressons nos remerciements à notre promotrice Mme BENSALÉM pour l'honneur qu'elle nous a accordé d'accepter de nous encadrer et pour sa collaboration à la réalisation de notre travail.

Nous tenons à remercier Mme AYOUNI K et Mme OUAHMED H pour avoir accepté de présider, juger et examiner notre travail.

Nous tenant aussi à remercier tout le personnel du service d'oncologie et le personnel du laboratoire d'analyse médicale de l'hôpital d'Amizour pour leurs aides précieuses, leurs conseils et leurs gentillesse.

Un grand merci à toute personne ayant contribué à l'accomplissement de ce modeste travail.

Houria & Tafath

Dédicaces

Je Dédie ce modeste travail :

À ma très chère mère la plus belle chose dans la vie pour Son amour et son affection.

À mon cher père pour sa patience, sa confiance et son respect, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

À mes frères et mes sœurs. Je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie.

À toute ma famille,

À tous mes amis,

À mon binôme Tafath,

À mes collègues de la promotion,

À toutes personnes qui connaissent

Houria

Dédicaces

*Arrivé au terme de mes études, c'est avec un très grand honneur que je dédie ce
modeste travail à :*

*Mon père chéri comme témoignage de ma reconnaissance pour ses efforts et
sacrifices dont je serais toujours redevable, «merci papa».*

*Ma chère mère adorée qui s'est sacrifiée pour mon éducation et ma réussite et celle
de tous mes frères et sœur, "merci maman".*

*Mon mari qui m'a tant soutenue et qui a été pour moi l'épaule sur laquelle je
m'appuyais.*

Ma chère sœur Thiziri qui m'a toujours aidé et conseillé.

Mes frères Ghilas, Massinissa et Lounis.

Ma chère tante Nacera qui m'a toujours aidé et conseillé.

Mes beaux parents, mon beau frère Lotfi et ma belle sœur Asma.

Ma cousine adorée Tinhinane.

Mon binôme Houria.

Mes amies Kahina et Karima.

A tous ceux qui m'ont tout donné sans rien en retour.

Tafath

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

I. Synthèse bibliographique

I.1. Le cancer 2

I.1.1. Définition du cancer 2

I.1.2. Les cellules cancéreuses..... 2

I.1.3. Métastase des cellules cancéreuses 2

I.1.4. Dépistage des cancers 2

I.1.5. Traitements des cancers 3

I.1.5.1. Hormonothérapie 3

I.1.5.2. Chirurgie 3

I.1.5.3. Immunothérapie 3

I.1.5.4. Thérapie ciblée..... 3

I.1.5.5. Radiothérapie 4

I.1.5.6. Chimiothérapie 4

I.2. Agents de chimiothérapie..... 4

I.2.1. Classification des anticancéreux..... 4

I.2.1.1. Agents alkylants et apparentés 4

I.2.1.2. Inhibiteurs des topoisomérases 5

I.2.1.3. Agents intercalants..... 5

I.2.1.4. Agents scindants..... 5

I.2.1.5. Agents ciblant les voies signalétiques 5

I.2.1.6. Anti-métabolites 6

I.2.1.7. Antitubulines 6

I.3. Toxicités hématologiques 6

I.3.1. Anémie 6

I.3.1.1. Définition de l'anémie 6

I.3.1.2. Epidémiologie de l'anémie 6

I.3.1.3. Physiopathologies de l'anémie..... 7

I.3.1.4. Causes de l'anémie cancéreuse 8

I.3.2. Thrombopénie 8

I.3.3. Leucopénie..... 9

I.4. Influence de la chimiothérapie sur les paramètres biochimiques 9

II. Matériel et méthodes

II.1. Matériel..... 10

II.1.1. Appareils et équipements utilisés.....	10
II.1.2. Produits et réactifs utilisés.....	10
II.1.3. Agents de chimiothérapies utilisés.....	11
II.2. Méthodes.....	13
II.2.1. Patients.....	13
II.2.2. Sélection des patients cancéreux et conception de l'étude.....	14
II.2.3. Mesure des paramètres hématologiques.....	14
II.2.4. Mesure des paramètres biochimiques.....	14
II.2.4.1. Phosphatase alcaline.....	15
II.2.4.2. Aspartate amino-transférase.....	15
II.2.4.3. Alanine amino-transférase.....	16
II.2.4.4. Urée.....	17
II.2.4.5. Créatinine.....	17
II.3. Analyse statistique.....	18

III. Résultats et discussion

III.1. Détermination des variations hématologiques chez les patients cancéreux avant et après le premier cycle de chimiothérapie.....	19
III.1.1. Variations du nombre de globules rouges chez les patients cancéreux.....	20
III.1.2. Variations des taux d'hémoglobines chez les patients cancéreux.....	21
III.1.3. Variations des taux d'hématocrites chez les patients cancéreux.....	22
III.1.4. Variations du nombre de plaquettes chez les patients cancéreux.....	23
III.1.5. Variations du nombre de globules blancs chez les patients cancéreux.....	24
III.2. Détermination des variations biochimiques chez les patients cancéreux avant et après le premier cycle de chimiothérapie.....	25
III.2.1. Bilan hépatique.....	25
III.2.1.1. Variations du taux de la phosphatase alcaline chez les patients cancéreux.....	25
III.2.1.2. Variations du taux des transaminases chez les patients cancéreux.....	27
III.2.2. Bilan rénal.....	29
III.2.2.1. Variations du taux de la créatinine chez les patients cancéreux.....	29
III.2.2.2. Variations du taux de l'urée chez les patients cancéreux.....	30
Conclusion.....	32

Références bibliographiques

Annexes

Liste des abréviations

5-FU: 5-fluorouracile

ACI: Anémie Chimio induite

ADN: Acide désoxyribonucléique

ALAT: Alanine amino-transférase

ARN: Acide ribonucléique

ASAT: Aspartate amino-transférase

ASE: Agent stimulant l'érythropoïèse

BVZ: Bevacizumab

CBP: Carboplatine

CDK: Kinase dépendante de cyclines

ClONa: Hypochlorite de sodium

CPM: Cyclophosphamide

DEA: Diéthanolamine

DOX: Doxorubicine

DXT: Docetaxel

E.P.H: Etablissement public hospitalier

EDTA: Acide éthylène diamine tétra-acétique

EPIR: Epirubicine

ERO : Espèce réactive de l'oxygène

GB: Globule blanc

GCB: Gemcitabine

GR : Globule rouge

Hb: Hémoglobine

Ht: Hématocrite

IL-1: Interleukine 1

IL-6: Interleukine 6

INF- γ : Interféron gamma

LDH: Lactate déshydrogéné

LOHP: Oxaliplatine

MDH: Malate désydraté

NH₄⁺: Ammoniaque

OMS: Organisation mondiale de la santé

PAL: Phosphatase alcaline

PLT: Plaquette

PNB: Polynucléaire basophile

PNE: Polynucléaire éosinophile

PNN: Polynucléaire neutrophile

pNPP: p-nitrophénylphosphate

PTX: Paclitaxel

UV: Ultraviolet

ZOL: Acide zolédronique

Liste des figures

Figure 1: Physiopathologies de l'anémie dans le cancer	7
Figure 2: Variations du nombre de globules rouges chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie	20
Figure 3: Variations des taux d'hémoglobines chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie.....	21
Figure 4: Variations du taux d'hématocrites chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie	22
Figure 5: Variations du nombre de plaquettes chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie	24
Figure 6: Variations du nombre de globules blancs chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie	25
Figure 7: Variations des taux de phosphatase alcaline chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie	26
Figure 8: Variations des taux d'ASAT et ALAT chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie	27
Figure 9: Variations des taux de créatinine chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie	29
Figure 10: Variations des taux d'urée chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie.....	31

Liste des tableaux

Tableau I: Les produits utilisés (selon les fiches techniques respectives).....10

Tableau II: Description des anticancéreux administrés aux patients cancéreux12

Tableau III: Effectif des patients cancéreux sélectionnés.....14

Introduction

Introduction

Avec le développement économique et le changement du mode de vie, la fréquence des cancers est devenue de plus en plus importante, malgré que notre organisme soit doté d'un système de régulation le cancer reste un échappement à ce dernier.

Aujourd'hui, la prise en charge du patient cancéreux regroupe des traitements multiples et variés seuls ou combinés à savoir : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie ainsi que la thérapie ciblée (Soulie *et al.*, 2015 ; Gligorov *et al.*, 2017).

En plus des nombreux effets indésirables de ces traitements, la survenue des toxicités hématologiques, biochimiques ou autres sont les principales causes d'interruption des cures de chimiothérapie (Calderon *et al.*, 2016). Ces toxicités peuvent limiter l'intégralité du traitement appliqué aux patients et altérer leur qualité de vie (Niraula *et al.*, 2014).

La pathogénie de l'anémie liée au cancer est multifactorielle et considérée comme l'une des manifestations hématologiques la plus fréquente des maladies malignes; ce problème majeur peut survenir en raison de la maladie elle-même, suite aux traitements ou en raison des facteurs liés aux patients (Mercadante *et al.*, 2000).

L'influence exercée par les effets toxiques des anticancéreux sur les paramètres biochimiques est variable et proportionnelle au degré de toxicité (Ali *et al.*, 2014). Pour cela, quelles sont les variations biochimiques et hématologiques rencontrées chez les patients cancéreux après la première cure de chimiothérapie ?

L'objectif de ce présent travail consiste à mettre en évidence pour la première fois, en clinique, les variations du profil hématologique et biochimique qui surviennent lors de la première cure de chimiothérapie. Notre manuscrit est reparti en trois principales sections, la première s'agit d'une synthèse bibliographique, la seconde partie décrit le matériel utilisé ainsi que les méthodes suivies pour déterminer les paramètres hématologiques et biochimiques des patients cancéreux. Quant à la dernière section, elle est consacrée aux résultats et discussion. A la fin du manuscrit une conclusion générale qui résume les résultats obtenus ainsi que les perspectives à envisager.

*I. Synthèse
bibliographique*

I.1. Le cancer

I.1.1. Définition du cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui a acquis des propriétés lui permettant de se diviser indéfiniment et de se disséminer à distance (Artru *et al.*, 2018).

Selon la définition donnée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme.

I.1.2. Les cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses se différencient des cellules normales par de multiples caractéristiques structurelles, moléculaires et comportementales à savoir: autosuffisance en signaux de croissance, insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, évasion de la mort cellulaire programmée (apoptose), potentiel réplicatif illimité, angiogenèse soutenue et invasion tissulaire et métastase» (Vineis *et al.*, 2010).

I.1.3. Métastase des cellules cancéreuses

La métastase d'un cancer se traduit par la diffusion et la croissance des cellules tumorales dans de nouveaux tissus.

Le processus de métastase est très complexe et passe par plusieurs étapes. Les cellules tumorales subissent de remarquables changements morphologiques et phénotypiques permettant la migration et l'infiltration dans des sites adjacents comme des cellules individuelles ou de petits groupes.

Pratiquement tous les cancers ont le potentiel de métastaser, et la maladie métastatique vient au sujet d'une série d'événements impliquant l'interaction entre les cellules tumorales et leur microenvironnement primaire (Soulie *et al.*, 2015; Pimienta *et al.*, 2017).

I.1.4. Dépistage des cancers

Selon l'institut national du cancer, le dépistage est défini par « l'identification présumée d'un cancer ou de lésions précancéreuses au moyen de tests, d'examen ou d'autres méthodes fiables et pouvant être appliqués rapidement».

Le dépistage permet le diagnostic de cancer asymptomatique à un stade précoce, qui s'il n'était pas traité à temps entraînerait le décès des années plus tard. Plusieurs études ont montré que le taux de mortalité lié au cancer peut être diminué grâce au dépistage.

Bien que la prévalence et la mortalité par le cancer soient plus élevées chez les sujets âgés, les recommandations s'arrêtent à l'âge de 74 ans (Boureau *et al.*, 2018).

I.1.5. Traitements des cancers

Par le fait des variabilités et des complexités du corps, plusieurs traitements contre le cancer existent. Afin de choisir le bon traitement à suivre, il est important de connaître plusieurs paramètres tels que les comorbidités et les caractéristiques histologiques précises (type histologique, grade, expression des récepteurs hormonaux) (Gligorov *et al.*, 2017).

Il existe actuellement plusieurs types de traitement du cancer parmi eux :

I.1.5.1. Hormonothérapie

Le traitement hormonal est un traitement largement utilisé dans la prise en charge du cancer qui consiste à empêcher l'action stimulante des hormones sur les cellules cancéreuses. On parle de cancers hormonosensibles ou hormonodépendants, puisqu'il s'agit, dans certains cas, d'une cible thérapeutique liée à l'expression des récepteurs hormonaux sur la tumeur. Les principaux traitements comprennent les anti-estrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase (Morel *et al.*, 2010).

I.1.5.2. Chirurgie

L'une des stratégies possibles de traitements du cancer est la résection ou l'ablation chirurgicale des tumeurs associées à une dysplasie (malformation) sévère dans le cas où le cancer est localisé (Soulie *et al.*, 2015).

I.1.5.3. Immunothérapie

Le système immunitaire joue un rôle clé dans l'immunosurveillance anti-tumorale en ciblant des antigènes présentés à la surface de la cellule tumorale. Les mutations de l'ADN induisent la création de protéines anormales qui sont présentées à la surface de la cellule tumorale qui peuvent être reconnues par le système immunitaire adaptatif (Rao *et al.*, 2012).

I.1.5.4. Thérapie ciblée

La thérapie ciblée consiste à utiliser des thérapeutiques (médicaments anticancéreux) ciblées, basées sur une meilleure connaissance de la biologie tumorale (cibler un récepteur ou un mécanisme des tumeurs).

Ces thérapeutiques sont en cours de développement clinique, avec des résultats parfois prometteurs, surtout en association avec d'autres traitements (Gligorov *et al.*, 2017).

I.1.5.5. Radiothérapie

La radiothérapie est définie comme l'utilisation des radiations ionisantes sur une pathologie maligne à des fins thérapeutiques qui est le plus souvent livré sous forme de photons à la longueur d'onde des rayons X, mais il peut également être livré sous forme de particules, d'électrons ou de protons. Ces rayonnements peuvent prendre la forme de faisceaux étroits, concentrés sur des régions du corps bien précises, ce qui permet de traiter les tumeurs situées en profondeur et en n'irradiant que de façon infime les tissus sains avoisinants. (Niraula *et al.* 2014; Sharma *et al.*, 2016; Hwang *et al.*, 2018).

I.1.5.6. Chimiothérapie

La chimiothérapie cancéreuse consiste à introduire dans l'organisme des molécules toxiques conçues pour détruire les cellules cancéreuses (Morel *et al.*, 2010), ralentir leurs croissances, réduire les tumeurs primaires et tuer les cellules cancéreuses qui ont migré (métastasé) vers d'autres endroits du corps (Padmavathi *et al.*, 2006).

I.2. Agents de chimiothérapie

Les médicaments anticancéreux ou agents de chimiothérapies sont des molécules chimiques conçues pour détruire les cellules cancéreuses en ciblant le matériel génétique (ADN, ARN), les protéines, le fuseau mitotique ainsi que les voies de signalisation durant les différentes phases du cycle cellulaire conduisant ainsi à la mort des cellules (Morel *et al.*, 2010).

I.2.1. Classification des anticancéreux

La classification des anticancéreux se fait en fonction de leurs cibles à l'échelle cellulaire (cycle cellulaire, ADN, ARN ou protéines). On peut distinguer : les agents alkylants et apparentés, les inhibiteurs des topoisomérases, les agents intercalants, les agents scindants, les agents ciblant les voies signalétiques, les anti-métabolites et les anti-tubulines.

I.2.1.1. Agents alkylants et apparentés

En cancérologie l'alkylation désigne le remplacement d'un hydrogène par un groupement alkyl (méthyle, éthyle, propyle, etc.) électrophile dans le matériel génétique.

Les agents alkylants sont très réactifs qui engendrent des liaisons covalentes avec les brins d'ADN qui forment des ponts intra ou inter-caténares, rendant impossible la transcription ou la réplication de l'ADN (Pullman *et al.*, 1981).

I.2.1.2. Inhibiteurs des topoisomérases

Les topoisomérases (topoisomérase I et topoisomérase II) sont des enzymes clés dans le processus de réplication. Elles assurent la condensation/décondensation de l'ADN et la séparation des brins d'ADN afin de les dérouler en induisant des coupures bi-caténares pour séparer les chromosomes avant la mitose.

Ces deux types de topoisomérases sont la cible moléculaire des anticancéreux. Les inhibiteurs des topoisomérases permettent de bloquer l'activité de ces enzymes, de stabiliser les coupures transitoires de l'ADN créées, en entraînant ainsi une coupure définitive des brins d'ADN et une inhibition de la réplication (Binaschi *et al.*, 1995).

I.2.1.3. Agents intercalants

Les agents intercalants sont des molécules ayant une structure plane caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et de structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN et donc un empêchement de la progression des ARN et des ADN polymérase ainsi qu'une inhibition de la réplication et de la transcription (Bagueley.,1991).

I.2.1.4. Agents scindants

Les agents scindants agissent en induisant des coupures monocaténares de l'ADN en produisant des radicaux libres par chélation de l'ion ferreux et par oxydation générant ainsi des ions superoxydes. Ces cassures de l'ADN inhibent la synthèse et la transcription de l'ADN (Galm *et al.*, 2005).

I.2.1.5. Agents ciblant les voies signalétiques

Le cycle cellulaire est contrôlé durant toutes ses phases. Ce contrôle est assuré par plusieurs protéines dont les cyclines et leurs activateurs, les kinases dépendantes des cyclines (CDK) ainsi que leurs inhibiteurs.

Les molécules anti-tumorales telles que le flavopiridol et la roscovitine, qui sont des inhibiteurs de CDK, agissent majoritairement en bloquant le site ATP par compétition (Knockaert *et al.*, 2002).

I.2.1.6. Anti-métabolites

Les anti-métabolites vont bloquer la synthèse des acides nucléiques en phase S du cycle cellulaire, soit en inhibant les protéines nécessaires au métabolisme des bases puriques et pyrimidiques ou bien en se substituant les bases azotées ou encore en hydrolysant la L-asparagine, qui est un précurseur de la synthèse protéique (Quaranta *et al.*, 2017).

I.2.1.7. Antitubulines

Au cours de la prophase, chaque centrosome se place à un pôle de la cellule pour initier la polymérisation des tubulines alpha et beta en microtubules pour former le fuseau mitotique. C'est ce fuseau qui capture les chromosomes et les positionne sur la plaque équatoriale métaphasique pour les séparer ensuite en deux jeux égaux. Les antitubulines interagissent avec les tubulines et bloquent ainsi la dynamique de polymérisation (Kaur *et al.*, 2014).

I.3. Toxicités hématologiques

I.3.1. Anémie

I.3.1.1. Définition de l'anémie

L'anémie est définie comme un taux d'hémoglobine inférieur à 14 g/dl chez les hommes et un taux inférieur à 12 g/dl chez les femmes. Selon le taux d'hémoglobine on distingue différentes formes d'anémie : une anémie légère (10 g/dl), modérée (8-10 g/dl), sévère (6,5-8 g/dl) et en danger de mort (<6,5 g/dl) (Dicato *et al.*, 2010).

I.3.1.2. Epidémiologie de l'anémie

L'anémie est fréquente chez les patients cancéreux, survenant dans plus de 40% des cas. Chez les patients traités par la chimiothérapie, l'incidence de l'anémie peut atteindre 90% (Dicato *et al.*, 2010).

La fréquence de l'anémie et sa gravité dépendent du type de la tumeur, de stade de la tumeur (25% dans le cas du cancer de stade I, 33 % dans le cas du cancer de stade II et jusqu'à 40 % dans le cas du cancer de stade III), de la durée de la maladie et aussi du type de traitement. Il y a aussi une corrélation entre l'anémie et la survie des patients qui est l'un des facteurs pronostiques les plus importants après le stade et la taille tumorale. L'anémie est donc un facteur de pronostic défavorable, souvent liée au stade et à la taille tumorale, mais ce n'est pas un facteur indépendant. Dans les malignités hématologiques, la prévalence de l'anémie est presque le double de celle des tumeurs solides.

La chimiothérapie et la radiothérapie sont des causes les plus importantes d'anémie chez les patients cancéreux et l'association entre la dose et la durée de la chimiothérapie avec l'anémie est bien connue (Marchal *et al.*, 2005; Spivak *et al.*, 2009).

D'après une étude sur 4426 patients atteints de cancer ayant reçu une chimiothérapie, il a été démontré que 3962 (89, 5%) patients ont développé une anémie au cours de la chimiothérapie (normocytaire 85%, 10% macrocytes ; 5% microcytes; 47% normochromique; 44% hyperchromique; 9% hypochrome) (Xu *et al.*, 2016).

I.3.1.3. Physiopathologies de l'anémie

La pathogénie de l'anémie liée au cancer est multifactoriel comme indiqué en dessous (Figure 1), elle peut être directement liée aux effets directs du cancer, y compris l'invasion de la moelle osseuse par les cellules tumorales, secondaire à la myélotoxicité du traitement (chimiothérapie, radiothérapie), elle peut être aussi liée à l'inflammation qui diminue la survie des hématies et la carence en fer fonctionnel, au déficit nutritionnel, au saignement au niveau de la tumeur ou à la toxicité rénale de la chimiothérapie à base de sels de platines qui peut entraîner un déficit de production de l'érythropoïétine (Tiotiu *et al.*, 2015).

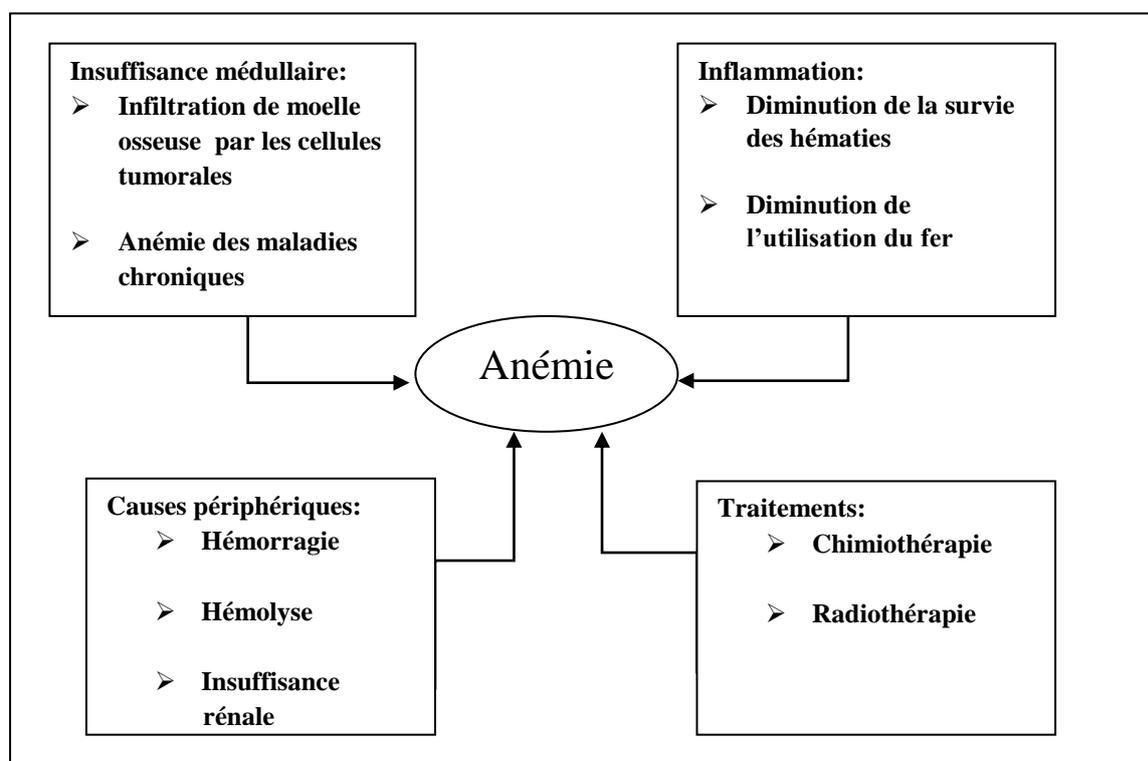


Figure 1: Physiopathologies de l'anémie dans le cancer (Tiotiu *et al.*, 2015).

I.3.1.4. Causes de l'anémie cancéreuse

La cause de l'anémie dans ces situations est souvent peu claire. La réflexion actuelle suggère que l'inflammation associée à la malignité favorise la libération des cytokines telles que l'interleukine (IL-1), (IL-6), l'interféron γ et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) qui sont des médiateurs importants de l'anémie liée au cancer. Tout d'abord, ces cytokines inflammatoires répriment la production endogène de l'érythropoïétine par le rein et ainsi réduire la différenciation et la survie des précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse. En second lieu, elles conduisent à une carence fonctionnelle en fer (un défaut de réutilisation du fer par les macrophages de la moelle osseuse) ont tous été déclarés comme causes de l'anémie bien que les mécanismes impliqués ne sont pas complètement définis (Mercadante *et al.*, 2000).

En outre, les mécanismes de l'anémie induite par les médicaments anticancéreux chez les patients atteints d'un cancer comprennent : la mort cellulaire, le blocage ou le retard des facteurs hématopoïétiques, le dommage oxydant des cellules matures hématopoïétiques et myélodysplasiques à long terme, cela se produit le plus fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie hautement myélosuppressive. L'effet myélosupresseur de la chimiothérapie cytotoxique est souvent cumulatif, ce qui conduit à l'augmentation de l'incidence et la gravité de l'anémie avec des cycles consécutifs de chimiothérapie. Ainsi que la néphrotoxicité des agents anticancéreux tels que le cisplatine qui peut conduire à la persistance de l'anémie par la diminution de la production érythropoïétine rénale (Mercadante *et al.*, 2000).

I.3.1.5. Traitements de l'anémie

Les sociétés savantes européennes et américaines ont élaboré des recommandations pour la prise en charge de l'anémie chimioinduite (ACI). Actuellement, deux alternatives standards et efficaces sont disponibles pour le traitement de l'ACI à savoir la transfusion d'un concentré de globules rouges et l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASE). Ces traitements sont appliqués en fonction de la sévérité de l'anémie et des facteurs du risque individuel (Abdel-Razeq., 2004; Dicato *et al.*, 2010 ; Tiotiu *et al.* 2015).

I.3.2. Thrombopénie

La thrombopénie est également une complication hématologique attendue des patients subissant une chimiothérapie myélosuppressive ; elle est définie par la diminution du nombre des plaquettes au-dessous de 150 G/L (quel que soit l'âge). L'incidence de thrombopénie

sévère faisant recours à la transfusion plaquettaire est de 5,3% toutes chimiothérapies comprises (Tia *et al.*, 2014).

I.3.3. Leucopénie

La leucopénie correspond à une diminution de la quantité des globules blancs ou leucocytes, présents dans le sang, on parle de leucopénie lorsque sa quantité est sous le seuil des 4 G/L. Les leucocytes se déclinent en différentes cellules : les polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires éosinophiles (PNE), les polynucléaires basophiles (PNB), les lymphocytes et les monocytes. Chacune de ces cellules jouent un rôle spécifique contre les agressions et les infections (Bogani *et al.*, 2017).

I.4. Influence de la chimiothérapie sur les paramètres biochimiques

Certains traitements contre le cancer interfèrent avec les constituants des cellules de l'organisme.

Selon l'influence exercée par les effets toxiques des anticancéreux sur les paramètres biochimiques permet de distinguer plusieurs catégories :

- les paramètres non impactés: l'urée, albumine, acide urique, calcium ;
- les paramètres impactés de façon positive: aspartate amino-transférase (ASAT), cholestérol total, créatine kinase, créatinine, lactate-déshydrogénase, magnésium, phosphore, protéines totales, triglycérides;
- les paramètres impactés de façon négative et proportionnellement au degré de toxicité entraînant une surestimation du résultat: alanine amino-transférase, gamma glutamyl-transférase, lipase, phosphatase alcaline (Ali *et al.*, 2014).

II. Matériel et méthodes

II.1. Matériel

II.1.1. Appareils et équipements utilisés

Les équipements utilisés dans cette étude sont : centrifugeuse (ROTOFIXE), bain marie (LAUBA), Spectrophotomètre à UV (GENRUI), Automate de la formule numérique sanguine (ALPHA SWELAB), Vortex (VTX 300), tubes à hémolyse, tubes heparinés, tubes EDTA, portoirs et micropipettes.

II.1.2. Produits et réactifs utilisés

Les produits et les réactifs utilisés dans cette étude sont résumés dans le (Tableau I).

Tableau I: Les produits utilisés (selon les fiches techniques respectives)

Nom du produit	Composition	Fabricant
Eau distillée	<ul style="list-style-type: none"> Eau pure 	WIPACK
Phosphatase alcaline (PAL)	<ul style="list-style-type: none"> R1 tampon : diéthanolamine (DEA) pH 10.4 1 mmol/l/chloride de magnésium 0,5 mmol/l R2 substrat : p-nitrophénylphosphate (pNPP) 10 mmol/l 	SPINREACT
Aspartate amino transférase (ASAT)	<ul style="list-style-type: none"> R1 tampon: Tris 80 mmol/l/L-aspartate 200 mmol/l R2 substrat : NADH 0,18 mmol/l/lactate déshydrogéné (LDH) 800 U/l/malate déshydrogénisé (MDH) 600 U/l/α-cétoglutarate 12 mmol/l 	SPINREACT

(A suivre)

(Suite tableau I)

Alanine amino transférase (ALAT)	<ul style="list-style-type: none"> R1 tampon : Tris pH 7,8 100 mmol/l/L-alanine 500 mmol/l R2 substrat : NADH 0,18 mmol/l/lactate déshydrogénase 1200 U/l/α-cétoglutarate 15 mmol/L 	SPINREACT
Urée	<ul style="list-style-type: none"> R1 tampon : Tampon phosphate pH 6,7 50 mmol/l/EDTA 2 mmol/l/salicylate de sodium 400 mmol/l/nitroprussiate de sodium 10 mmol/l R2 ClONa : Hypochlorite de sodium (ClONa) 140 mmol/l/hydroxyde de sodium 150 mmol/l R3 enzymes: Uréase 30000 U/l 	SPINREACT
Créatinine	<ul style="list-style-type: none"> R1 réactif picrique : Acide picrique 17,5mmol/l R2 réactif alcalinisant : Hydroxyde de sodium 0,29mol/l 	SPINREACT

II.1.3. Agents de chimiothérapies utilisés

Les différents agents de chimiothérapies administrés aux patients sont tous disponibles au niveau de la pharmacie de l'E.P.H d'Amizour « MOURAD ELMEKKI », Béjaia. Les patients sont traités par différentes classes d'agent de chimiothérapie ainsi que par bevacizumab et par le bisphosphonate (acide zolédronique).

Le (Tableau II) décrit les différents anticancéreux utilisés pendant les cures de chimiothérapie en monothérapie ou en multithérapie (combinaison).

Tableau II: Description des anticancéreux administrés aux patients cancéreux.

Agent	Classe	Dose administrée	Type du cancer	Effets secondaires
Cyclophosphamide (Endoxan 500 mg) BAXTER	Alkylant	400 à 1000 mg/m ²	- Leucémie ; - Ovaire; - Carcinome bronchial...	- Hématologiques ; - Cardiaques ; - Hépatobiliaires ; - Gastro- intestinales
5-Fluorouracile (Fluorouracil 1000mg/20ml) EBEWE	Anti- métabolite	300 à 600 mg/m ² /j	- Colorectal ; - Adénocarcinome mammaire ; - Adénocarcinome ovariens.	- Digestifs ; - Dermatologiques; - Hématologiques ; - Neurologiques
Carboplatine (450 mg/45 ml) MYLAN	Alkylant	Posologie variable	- Ovaire ; - Bronches ; - Voies aéro- digestives supérieures.	- Hématologiques ; - Rénales ; - Hépatiques ; - Digestifs; - Neurologique
Doxorubicine (Oncodox 500 mg) ENDOXYAN	Intercalant	30 à 75 mg/m ²	- Leucémie ; - Carcinome mammaire ; - Carcinome de la vessie ; - cancer gastrique	- Hématologiques et du système lymphatique; - Immunitaires ; - Cardiaques ; - Gastro- intestinales; - Hépatobiliaires

(À suivre)

(Suite tableau II)

Oxaliplatine				
(Oxaliplatin 50 mg/100 mg) EBEWE	Alkylant	85 mg/m ²	- Côlon, - Colorectal	- Hématologiques; - Digestives; - Nerveuse
Gemcitabine				
(Gemzar 1000 mg) LILLY	Anti-métabolite	50 à 1000 mg/m ²	- Bronchique ; - Pancréas ; - Sein ; - Ovaire ; - Vessie	- Hématologiques; - Saignements et fièvre; - Cardiaques - Insuffisance rénale
Docétaxel				
(Docetax 80mg) CIPLA	Anti-tubuline	60 à 100 mg/m ²	- Poumon ; - Sein	- Neurotoxicité; - Hématologiques; - Cardiovasculaire; - Gastro-intestinale
Paclitaxel				
(100 mg/16,7ml) EBEWE	Anti-tubuline	175 mg/m ²	- Ovaire ; - Sein ; - Poumon	- Fièvre ; - Cardiaques ; - Anémie
Epurubicine				
(2 mg/ml) MYLAN	Intercalant	40 à 100 mg/m ²	- Ovaire ; - Poumon ; - Estomac	- Fertilité ; - Cardiaques, - Rénales ;

II.2. Méthodes

II.2.1. Patients

Les patients sont admis au sein de l'E.P.H d'Amizour au service d'oncologie pour recevoir leurs premières cures de chimiothérapie. La période de la sélection des échantillons a été réalisée du 04/02/2018 au 15/05/2018 au sein du service d'oncologie de l'E.P.H d'Amizour.

Les patients ont reçu leurs traitements selon des protocoles indiqués par les oncologues et selon le type du cancer. Tous les patients ont reçu une prémédication qui est composée de :

- Méthylprednisolone 120 mg (anti-inflammatoire),
- Ranitidine 50 mg/2 ml (anti-vomitif),
- Ondansteron 8 mg (corticoïde).

Le prélèvement sanguin a été réalisé sous le consentement des patients ainsi que le corps médical.

II.2.2. Sélection des patients cancéreux et conception de l'étude

Le nombre de patients pris en considération durant la durée de notre stage est de 33 patients, l'âge moyen est de 55 ans avec des extrêmes de 40 ans et de 74 ans. 23 patients sont de sexe féminin et 10 de sexe masculin.

Le (Tableau III) recense le type du cancer ainsi que l'effectif des patients du sexe féminin et masculin recevant leur première cure de chimiothérapie.

Tableau III : Effectif des patients cancéreux sélectionnés

Type du cancer	Sein	Seminome testiculaire	Hépatique et osseux	Cavum	Ovaire	Tube digestif	Vessie
Effectif femme	17	0	1	0	1	3	1
Effectif d'homme	1	1	0	1	0	6	1

II.2.3. Mesure des paramètres hématologiques

Le sang est collecté dans des tubes EDTA puis analysé à l'aide d'un automate (Figure2) qui apporte des informations quantitatives sur les cellules sanguines.

Nous tenons compte dans notre étude seulement le nombre de globules rouges (GR), nombre de globules blancs (GB), le taux d'hémoglobine (Hb), le nombre de plaquettes (PLT) et le taux d'hématocrite (Ht).

II.2.4. Mesure des paramètres biochimiques

Le sang des patients cancéreux a été collecté juste après la chimiothérapie dans des tubes heparinés. Ces tubes sont ensuite centrifugés (2500 rpm/5 min) afin de récupérer le sérum pour effectuer les analyses biochimiques.

II.2.4.1. Phosphatase alcaline

a) Principe de la méthode

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse l'hydrolyse de p-nitrophényl phosphate à pH 10,4 en libérant ainsi le p-nitrophényl et le phosphate, selon la réaction suivante :



Le taux de p-nitrophényl formé, mesuré photométriquement, est proportionnel à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline présente dans l'échantillon.

b) Mode opératoire

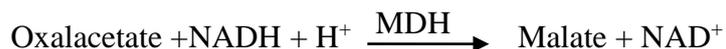
Afin de préparer la solution nécessaire pour le dosage de la PAL, nous solubilisons pendant 2 à 3 mn, à l'aide d'un vortex, une tablette du substrat R2 dans 15 ml de tampon R1 déjà prêt et fournit par le fabricant. La solution préparée est stable 21 jours à 2-8°C ou 5 jour à température ambiante.

La PAL est évaluée selon une méthode cinétique. Un volume de 20µl du sérum ou plasma héparinisé est additionné à 1200 µl du réactif de la PAL, la lecture des absorbances a été réalisée immédiatement à l'aide d'un spectrophotomètre à UV-visible à une longueur d'onde de 405nm et à une température de 37° C.

II.2.4.2. Aspartate amino-transférase

a) Principe de la méthode

L'aspartate amino-transférase (ASAT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amine de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate en formant le glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence du malate déhydrogénase (MDH) et NADH, selon la réaction suivante :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photonumériquement est proportionnelle à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon.

b) Mode opératoire

Pour préparer la solution du dosage de l'ASAT, nous avons dissout pendant 2 à 3 mn, à l'aide d'un vortex, une tablette du substrat R2 dans 15 ml de tampon R1. La stabilité de cette solution est de 21 jours à 2-8°C ou bien de 72 heures à température ambiante (15-25°C).

L'ASAT est évaluée selon une méthode cinétique. Un volume de 100 µl du sérum ou du plasma hépariné est additionné à 1ml du réactif de l'ASAT, la lecture est réalisée immédiatement à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à une longueur d'onde de 340 nm et à une température de 37°C.

II.2.4.3. Alanine amino-transférase

a) Principe de la méthode

L'alanine amino-transférase (ALAT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amine de l'alanine vers l'alpha-cétoglutarate en formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) et NADH :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photonumériquement est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALAT dans l'échantillon.

b) Mode opératoire

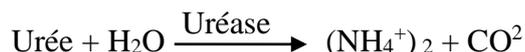
On dissout pendant 2 à 3 mn à l'aide d'un vortex une tablette du substrat R2 dans 15 ml de tampon R1. La stabilité de la solution est de 21 jours à 2-8°C ou bien de 72 heures à température ambiante (15-25°C).

L'ALAT est évaluée selon une méthode cinétique. Pour cela, un volume de 100 µl du sérum ou plasma hépariné est additionné à 1ml du réactif de l'ALAT, la lecture est réalisée immédiatement en utilisant un spectrophotomètre à UV visible à une longueur d'onde de 340 nm et à 37° C.

II.2.4.4. Urée

a) Principe de la méthode

L'urée dans l'échantillon est hydrolysé enzymatiquement en ammoniacque (NH_4^+) et dioxyde de carbone (CO_2). Les ions d'ammoniacque formés réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite (NaClO), en présence du catalyseur, le nitroprusiate, pour former un indophénol vert selon la réaction ci-dessous:



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.

b) Mode opératoire

On mélange doucement jusqu'à dissolution complète d'une tablette d'enzymes R3 dans 250 ml de la solution tampon R1.

Le ClONa qui est le R2 est déjà préparé par le fournisseur.

Les solutions sont stables 4 semaines à 2-8°C ou bien 7 jours à température ambiante (15-25°C).

L'urée est évalué selon une méthode enzymatique colorimétrique appelée méthode de Berthelot. Un volume de 10 μl du sérum ou plasma héparinisé est additionné à 1000 μl du réactif 1(R1) puis incubé à 37 ° C pendant 5 mn. Après ce temps, on ajoute 1ml du réactif 2 (R2) et une incubation est réalisée pendant 5mn. La lecture est réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 580 nm et à 37 ° C.

II.2.4.5. Créatinine

a) Principe de la méthode

Le dosage de la créatinine est basé sur la réaction de cette molécule avec le picrate de sodium selon la méthode décrite par Jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe de couleur rouge.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine présente dans l'échantillon testé.

b) Mode opératoire

Les réactifs R1 et R2 sont déjà préparés par les fournisseurs (solution prête à l'emploi et sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur le flacon).

La créatinine est évaluée selon une méthode colorimétrique cinétique qui est la méthode de Jaffé. Pour cela, un volume de 100µl du sérum ou du plasma hépariné est additionné à 1000 µl du réactif de la créatinine (500 µl du réactif 1 et 500 µl du réactif 2) puis une lecture des absorbances a été réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 492 nm et à 37° C.

II.3. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm S.E.M. Les moyennes et les écarts types sont calculés par le logiciel StatView. Le test de Student's a été utilisé pour comparer la différence avant et après traitements. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives.

*III. Résultats et
Discussion*

Dans ce travail nous avons traité des malades atteints de plusieurs types de cancer admis à l'hôpital d'Amizour. Trente et trois (33) patients ont été examinés afin de déterminer l'effet direct des agents de chimiothérapie sur le profil hématologique et biochimique avant et juste après la première cure de chimiothérapie.

Il est important de signaler qu'en raison de l'hétérogénéité des cancers et des protocoles utilisés durant les cures de chimiothérapie, les résultats sont exprimés en fonction du type de traitement. La multitude des protocoles utilisés (monothérapie ou polythérapie) ainsi que les effets indésirables rencontrés chez les patients cancéreux, ont rendu difficile l'exploitation de certains résultats.

III.1. Détermination des variations hématologiques chez les patients cancéreux avant et après le premier cycle de chimiothérapie

Les agents de chimiothérapie sont connus par leurs effets néfastes sur l'organisme du patient, ainsi que la perturbation des paramètres vitaux notamment les changements au niveau du profil hématologique.

D'après une étude réalisée par Menecier et ses collaborateurs (2006) indique que les effets indésirables hématologiques rencontrés avec la thérapie ciblée est plus faible en comparaison avec la chimiothérapie cytotoxique.

Les taux d'incidence de leucopénie, d'anémie et de thrombopénie est maximale chez la plupart des patients soumis à une chimiothérapie cytotoxique (Tia *et al.*, 2014).

Dans la présente étude, l'évaluation globale de l'hémogramme a révélé une réduction significative des taux d'hémoglobine (7,2 g/dl), d'hématocrite (20,1%), de thrombocytes (plaquettes) ($75.10^3/\text{mm}^3$) et de leucocytes ($3,2.10^3/\text{mm}^3$); par rapport aux taux enregistrés avant traitements soit respectivement de 16 g/dl, 48,29%, $523.10^3/\text{mm}^3$ et de $13,5.10^3/\text{mm}^3$ (Figure 3-7).

Le taux d'hémoglobine ainsi que le nombre de plaquettes et le nombre de globules blancs sont de fiables indicateurs de l'augmentation de l'incidence de l'anémie, de thrombopénie et de leucopénie, respectivement chez les patients cancéreux lors des cures de chimiothérapie (Tia *et al.*, 2014).

III.1.1. Variations du nombre de globules rouges chez les patients cancéreux

Les résultats de FNS ont montré que le nombre de GR avant la première cure varie de 3,21 à 5,1.10⁶/mm³, qui est ensuite dégradé suite à l'administration des différents types d'anticancéreux (de 2,62 à 4,52.10⁶/mm³), comme le montre la (Figure 3).

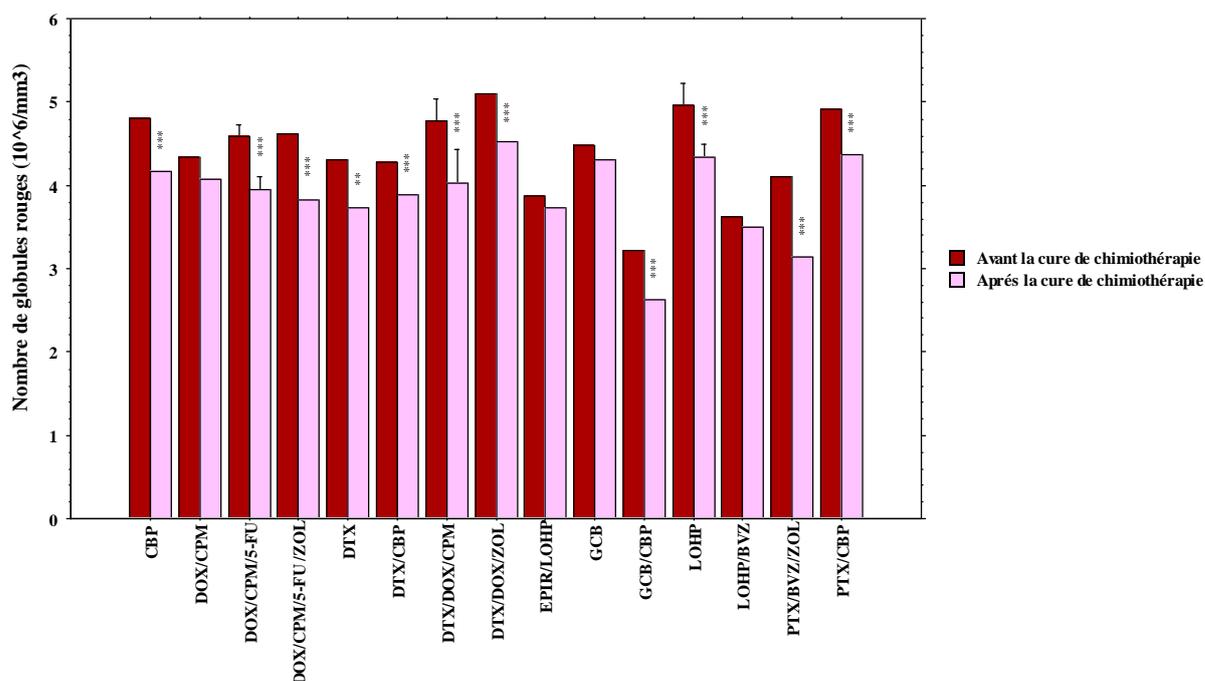


Figure 2: Variations du nombre de globules rouges chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie. CBP : Carboplatine, DOX : Doxorubicin, CPM : cyclophosphamide, 5-FU : 5-Fluorouracil, ZOL : Acide zolidonique, DTX : Docétaxel, EPIR : Epirubicine GCB : Gemcitabine, LOHP : Oxaliplatine, PTX : Paclitaxel, BVZ : Bevacizumabe. Les résultats sont exprimés en moyenne ± S.E.M, * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,01 comparés aux résultats avant traitements.

Une diminution immédiate et très significative a été enregistrée dans le cas d'administration de l'ensemble PTX/BVZ/ZOL (de 4,11 à 3,14.10⁶/mm³), DOX/CPM/5-FU/ZOL (de 4,62 à 3,82.10⁶/mm³), CBP (de 4,80 à 4,16.10⁶/mm³) et LOHP (de 4,95 à 4,33.10⁶/mm³).

D'après Belani et ses collaborateurs (2005) la diminution du nombre des érythrocytes dans le cas de l'utilisation de CBP et LOHP est probablement dû à l'effet oxydatif des dérivés de cisplatine.

Les résultats de la toxicité des érythrocytes après traitement avec la DOX/PTX peuvent être expliqués par la génération des espèces réactives de l’oxygène ERO de ces molécules qui participent directement aux processus de peroxydation lipidique. Cela induit une perturbation de l’organisation membranaire de ces cellules qui sont potentiellement impliqués dans le développement des lésions hémolytiques des globules rouges. Le mécanisme global par lequel PTX cause des dommages aux cellules n’est pas bien élucidé (Panis *et al.*, 2012).

III.1.2. Variations des taux d’hémoglobines chez les patients cancéreux

L’anémie est considérée comme un symptôme commun de la pathologie cancéreuse, qui est indiquée par l’abaissement du taux d’Hb.

Les résultats du taux d’Hb chez les patients cancéreux traités avec DOX/CPM/5-Fu/ZOL, EPIR/LOHP et GCB/CBP présentent au départ un taux faible d’Hb, une anémie légère. Cette anémie est aggravée après traitement (Figure 4). Cette fréquence de l’anémie avant la chimiothérapie varie en fonction du stade du cancer (métastatique, locorégional ou local) ainsi que sa localisation (Essomba *et al.*, 2015). D’autres facteurs peuvent aussi renforcer l’anémie chimio-induite comme le syndrome hémolytique, l’anémie inflammatoire et la carence nutritionnelle (Tiotiu *et al.* 2015).

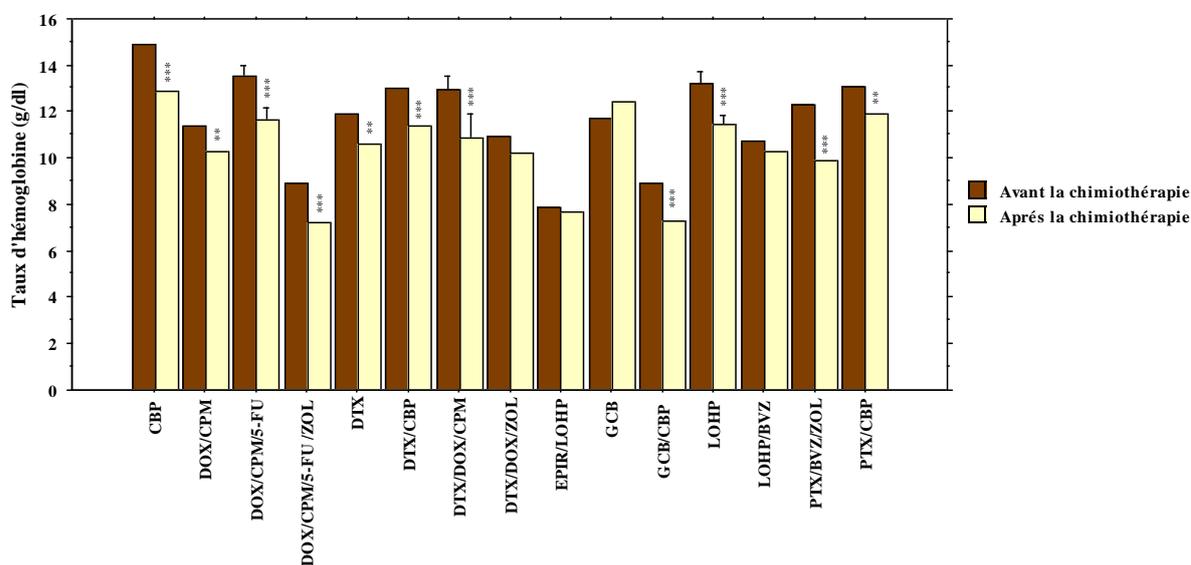


Figure 3: Variations des taux d’hémoglobines chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie. CBP : Carboplatine, DOX : Doxorubicin, CPM : cyclophosphamide, 5-FU : 5-Fluorouracil, ZOL : Acide zolidronique, DTX : Docétaxel, EPIR : Epirubicine GCB : Gemcitabine, LOHP : Oxaliplatine, PTX : Paclitaxel, BVZ : Bevacizumabe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm S.E.M, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ comparés aux résultats avant traitements.

Les résultats montrent aussi que les anticancéreux utilisés en poly-chimiothérapies à savoir: PTX/BVZ/ZOL (de 12,3 à 9,9 g/dl), CBP/DTX (de 13 à 11,4 g/dl), DTX/DOX/CPM (de 12,95 à 10,85 g/dl), DOX/CPM/ 5-FU et ceux utilisés en mono-chimiothérapie tels que la CBP (de 14,9 à 12,9 g/dl), LOHP (de 13,21 à 11,43 g/dl), DTX (de 11,9 à 10,6 g/dl), ont généré une baisse très sensible du taux de l'Hb chez les patients cancéreux (Figure 4).

Des études antérieures ont été réalisées sur le PTX, DOX ainsi que les sels de platine et ses dérivés (CBP et LOHP) ont démontré que ces agents sont des substances très anémiantes (Marchal *et al.*, 2005).

Il a été aussi démontré que la DOX peut engendrer des lésions hémolytiques des globules rouges par interaction directe de cette molécule avec l'Hb qui est probablement liée à l'oxydation de cette dernière par la génération des espèces réactives oxygénés par la DOX (Marchal *et al.*, 2005; Panis *et al.*, 2012)

III.1.3. Variations des taux d'hématocrites chez les patients cancéreux

Les résultats des taux d'hématocrites (Ht) des patients cancéreux avant et après traitements avec les agents de chimiothérapie sont représentés dans la (Figure 5).

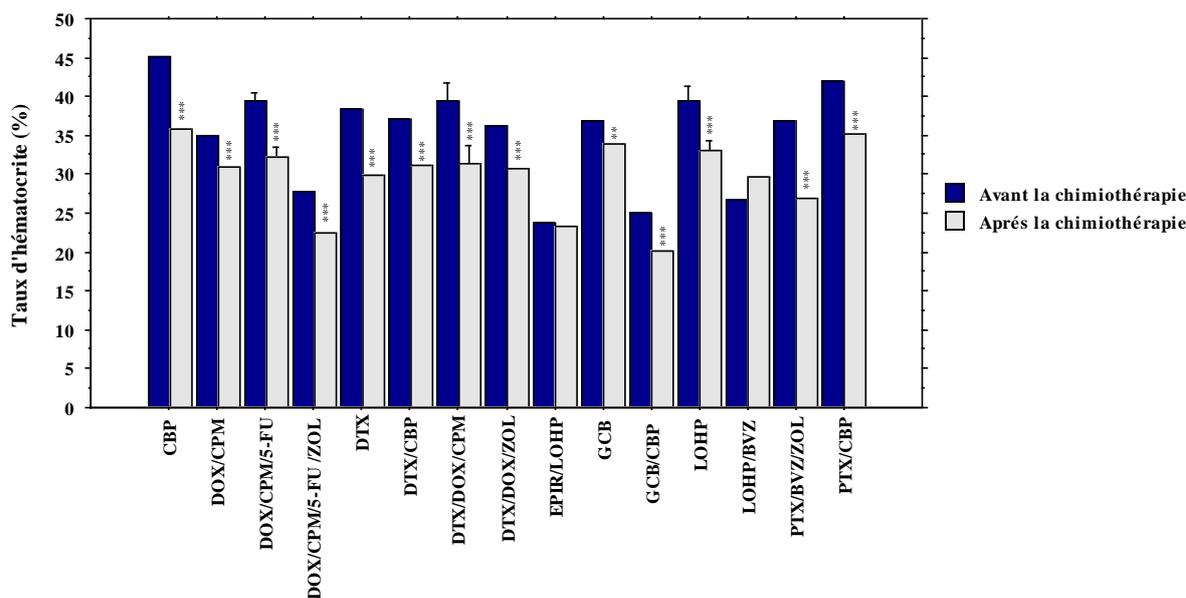


Figure 4: Variations des taux d'hématocrites chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie. CBP : Carboplatine, DOX : Doxorubicin, CPM : cyclophosphamide, 5-FU : 5-Fluorouracil, ZOL : Acide zolidronique, DTX : Docétaxel, EPIR : Epirubicine GCB : Gemcitabine, LOHP : Oxaliplatine, PTX : Paclitaxel, BVZ :Bevacizumabe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm S.E.M, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ comparés aux résultats avant traitements.

Ces résultats montrent que les Ht ont baissé de manière très significative après traitement des patients avec les différents types de molécules de chimiothérapie.

La combinaison de PTX/BVZ/ZOL a baissé le taux de l'Ht de 36,9 à 27 %, la CBP et le DTX en monothérapie ont aussi diminué le taux d'Ht avec une valeur allant respectivement de 45,1 à 35,7 % et de 38,3 à 29,80 %.

Néanmoins, ces résultats montrent une légère augmentation du taux d'Ht chez les patients traités avec BEVA/OXA (de 26,6 à 29,6 %). Cet effet ne peut être expliqué que par la présence de BEVA, car le traitement avec LOHP seul induit une diminution très significative du taux d'Ht (de 39,49 à 33,07 %). Une étude a été menée par Fazio et ses collaborateurs (2015) a démontré que LOHP engendre une cytotoxicité des hématies par le phénomène d'éryptose (suicide des érythrocytes) qui influence par conséquent le taux d'Ht.

Il est important de signaler que la diminution significative de l'Ht est probablement due au fait que les GR ainsi que l'Hb sont altérés après la cure de chimiothérapie par la DOX et le PTX, comme nous l'avons déjà expliqué dans la partie **III.1.1**.

III.1.4. Variations du nombre de plaquettes chez les patients cancéreux

Les résultats illustrés dans la (Figure 6) indiquent que les patients traités avec des anticancéreux en polythérapies à savoir DTX/DOX/ZOL (de 360 à 122.10³/mm³), DTX/CBP (de 333 à 156.10³/mm³), DTX/DOX/CPM (340 à 190. 10³/mm³), et ceux traités avec des anticancéreux en monothérapies tels que DTX (309 à 178.10³/mm³) et CBP (de 216 à 158. 10³/mm³) ont généré une baisse très significative du nombre de PLT qui est probablement due à la toxicité de CBP et DTX (Edelman 2003; Blohmer *et al.*, 2010).

Ces résultats montrent aussi une légère diminution de PLT chez les patients traités avec PTX/CBP, LOHP/BVZ, alors que les patients traités avec CBP et LOHP seuls montrent une diminution importante de PLT, qui est peut-être due à l'effet protecteur du paclitaxel selon une étude faite par Belani et ses collaborateurs (2005), bien que le mécanisme n'est pas encore bien élucidé.

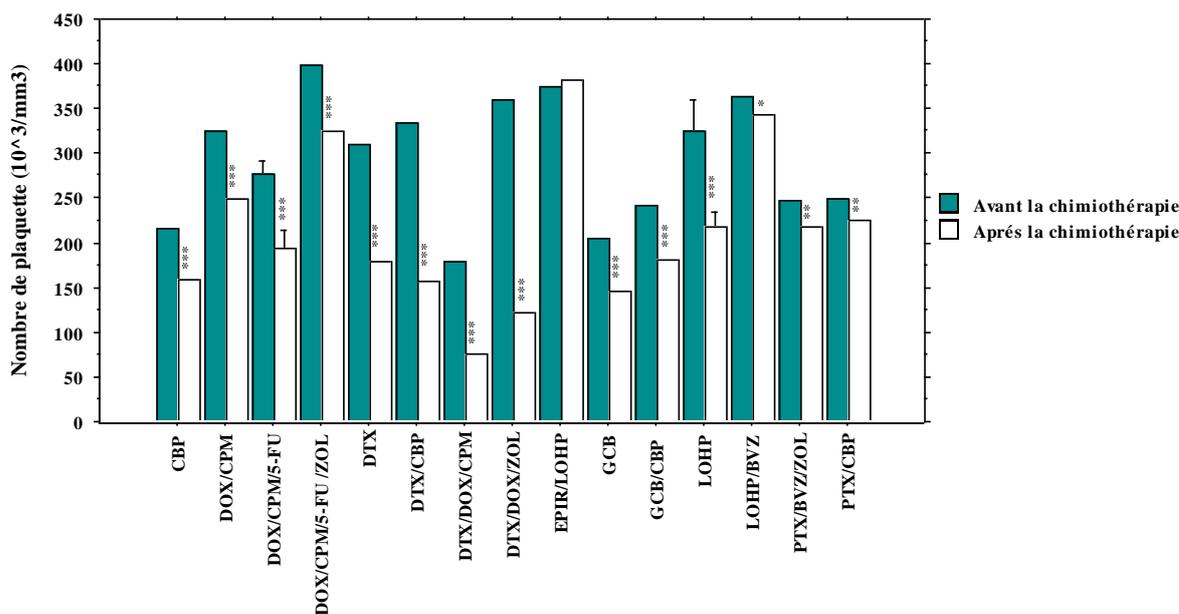


Figure 5: Variations du nombre de plaquettes chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie. CBP : Carboplatine, DOX : Doxorubicin, CPM : cyclophosphamide, 5-FU : 5-Fluorouracil, ZOL : Acide zolidronique, DTX : Docétaxel, EPIR : Epirubicine GCB : Gemcitabine, LOHP : Oxaliplatine, PTX : Paclitaxel, BVZ :Bevacizumabe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm S.E.M, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ comparés aux résultats avant traitements.

III.1.5. Variations du nombre de globules blancs chez les patients cancéreux

Les résultats du nombre de globules blancs (GB) des patients cancéreux avant et après traitements avec les agents de chimiothérapie sont présentés dans la (Figure 7).

Ces résultats montrent que les GB ont baissé de manière très significative juste après traitement des patients avec les différents types de molécules de chimiothérapie. Une leucopénie sévère a été signalée après traitements avec PTX/BVZ/ZOL qui est saisie dans l'intervalle de (de 13,5 à $8,4 \cdot 10^3/\text{mm}^3$), CBP/DTX (de 7,1 à $4,1 \cdot 10^3/\text{mm}^3$) et CBP en monothérapie (de 8,9 à $5,7 \cdot 10^3/\text{mm}^3$).

Les résultats obtenus montrent aussi que les patients traités avec DTX/DOX/CPM, DOX/CPM et PTX/CPB ont subies une légère augmentation alors que les patients traités avec CBP et DTX seuls présentent une diminution significative du nombre de GB; ces résultats peuvent être expliqués par l'effet protecteur de PTX, selon une étude rapportée par Belani et ses collaborateurs (2005).

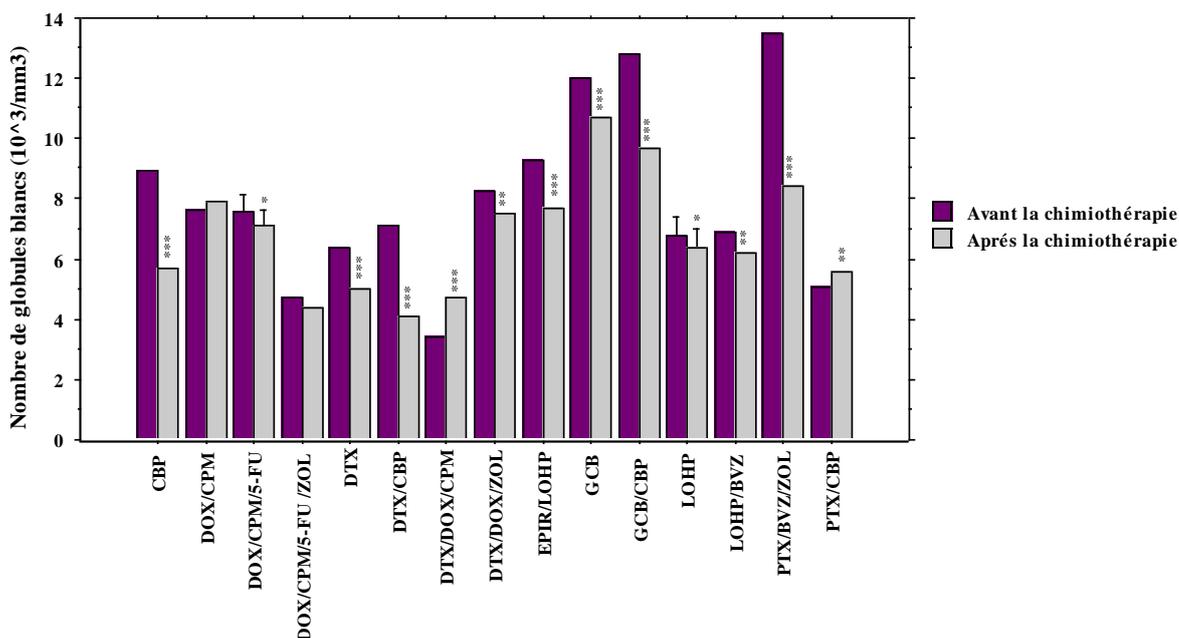


Figure 6 : Variations du nombre de globules blancs chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie. CBP : Carboplatine, DOX : Doxorubicin, CPM : cyclophosphamide, 5-FU : 5-Fluorouracil, ZOL : Acide zolidonique, DTX : Docétaxel, EPIR : Epirubicine GCB : Gemcitabine, LOHP : Oxaliplatine, PTX : Paclitaxel, BVZ :Bevacizumabe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm S.E.M, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ comparé aux résultats avant traitements.

III.2. Détermination des variations biochimiques chez les patients cancéreux avant et après le premier cycle de chimiothérapie

III.2.1. Bilan hépatique

III.2.1.1. Variations du taux de la phosphatase alcaline chez les patients cancéreux

Les résultats de la phosphatase alcaline (PAL) des patients cancéreux avant et après traitement avec les agents de chimiothérapie sont présentés dans la (Figure 8).

Ces résultats montrent une augmentation très significative du taux de la PAL chez les patients traités avec GCB (140,88 UI/l), IPIR/LOHP (130,44 UI/l), PTX/BVZ/ZOL (89,99 UI/l), CBP (87 UI/l). Comme nous avons aussi noté une diminution significative chez les patients traités avec LOHP (48,12 UI/l), DOX/CPM/5-FU/ZOL (38,68 UI/l), DOX/CPM/5-FU (18,59 UI/l).

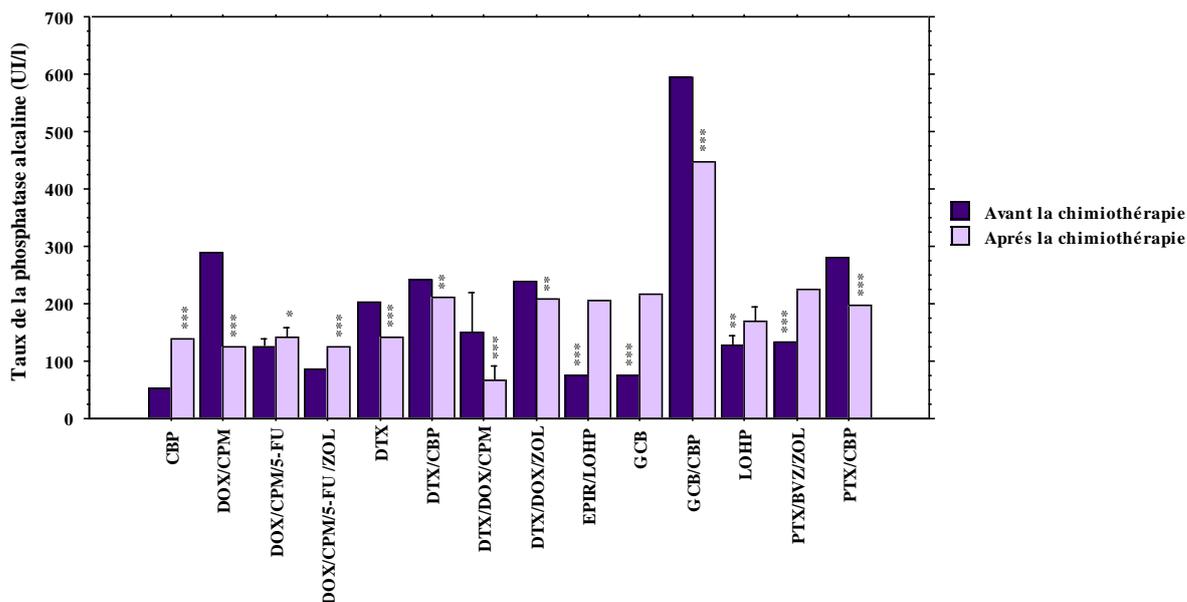


Figure 7: Variations des taux de phosphatase alcaline chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie. CBP : Carboplatine, DOX : Doxorubicin, CPM : cyclophosphamide, 5-FU : 5-Fluorouracil, ZOL : Acide zolidronique, DTX : Docétaxel, EPIR : Epirubicine, GCB : Gemcitabine, LOHP : Oxaliplatine, PTX : Paclitaxel, BVZ : Bevacizumab. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm S.E.M, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ comparés aux résultats avant traitements.

Cette augmentation peut être expliquée par la cardiotoxicité, l'hépatotoxicité ainsi que la cytotoxicité de ces anticancéreux. Une étude a été menée par Kelland (2007) et par Niraula et ses collaborateurs (2014) a démontré que les anticancéreux ainsi que leurs métabolismes engendrent une cytotoxicité vis-à-vis des cellules hépatiques, cardiaques et musculaires en libérant ainsi la PAL au niveau sanguin.

D'autre part, ces résultats montrent une diminution très significative du taux de la PAL chez les patients traités avec la DOX/CPM (164,2 UI/l), GCB/CPB (146,89 UI/l) suivie du DTX/DOX/CPM (83,2 UI/l) et de PTX/CPB (82,58 UI/l). Les résultats obtenus après traitements avec le DTX seul ou en combinaison avec le CBP montrent aussi une diminution significative du taux de la PAL soit respectivement de 61 UI/l et de 31,96 UI/l.

Cette baisse importante du taux de la PAL chez ces patients cancéreux peut être expliquée par la lyse des érythrocytes qui est connu par son influence négative sur l'activité de la PAL (Ali *et al.*, 2014).

III.2.1.2. Variations du taux des transaminases chez les patients cancéreux

a) Variations du taux de l'aspartate amino-transférase

Les résultats du taux de l'aspartate amino-transférase (ASAT) chez les patients cancéreux après la première cure de chimiothérapie sont illustrés dans la (Figure 9). D'après ces résultats, on constate une augmentation très significative des taux de l'ASAT chez les patients traités avec DOX/CPM/5-FU (22,53 UI/l), DTX/DOX/ZOL (18,1 UI/l), DTX/DOX/CPM (16,92 UI/l), DTX/CBP (14,73 UI/l) et de manière significative pour les patients traités avec DOX/CPM/5-FU/ZOL (9,06 UI/l), LOHP (7,74 UI/l) et GCB (5,64 UI/l). Il a été démontré que le paramètre ASAT est impacté de façon positive lors de l'hémolyse entraînant ainsi une surestimation du taux de cette enzyme (Ali *et al.*, 2014). En effet, les résultats de cette étude concordent avec nos résultats obtenus chez les patients traités avec les différents anticancéreux qui exercent un effet hémolytique.

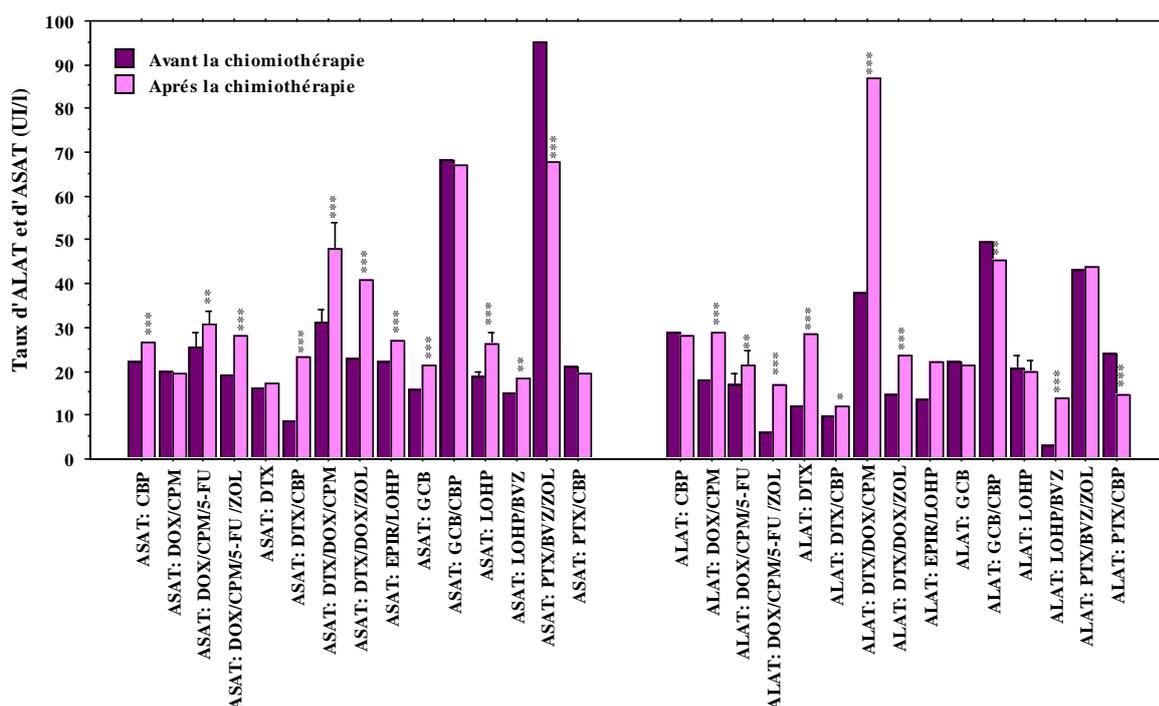


Figure 8 : Variations des taux d'ASAT et ALAT chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie. CBP : Carboplatine, DOX : Doxorubicin, CPM : cyclophosphamide, 5-FU : 5-Fluorouracil, ZOL : Acide zolidronique, DTX : Docétaxel, EPIR : Epirubicine GCB : Gemcitabine, LOHP : Oxaliplatine, PTX : Paclitaxel, BVZ :Bevacizumabe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm S.E.M, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ comparés aux résultats avant traitements.

Les résultats de la combinaison entre les anticancéreux, montrent que les patients traités avec DOX/CPM présentent une légère diminution de l'ASAT (0,26 UI/l) par rapport à ceux traités avec DTX/DOX/CPM, qui présentent une augmentation très significative de cette enzyme, avec une valeur avoisinante 17 UI/l. Cet effet ne peut être expliqué que par la présence du DTX qui exerce une hépatotoxicité, d'où la libération de l'ASAT dans le milieu extracellulaire (Panis *et al.*, 2012).

b) Variations du taux de l' alanine amino-transférase

Les résultats de l'alanine amino-transférase (ALAT) des patients cancéreux avant et après traitements avec les agents de chimiothérapie sont représentés dans la (Figure 9). On observe une augmentation très significative du taux de cette enzyme chez les patients traités avec DTX (16,28 UI/l), DTX/DOX/CPM (30,53 UI/l), LOHP/BVZ (11,04 UI/l), DOX/CPM (10,95 UI/l) , DOX/CPM/5-FU/ZOL (10,9 UI/l) suivie d'une augmentation légère après traitement avec DTX/DOX/ZOL (8,97 UI/l), IPIR/LOHP (8,67 UI/l),DOX/CPM/5-FU (4,51 UI/l) et faible après traitement avec DTC/CBP (2,28 UI/l), PTX/BVZ/ZOL (0,78 UI/l).

Dans le cas du traitement des patients avec le 5-FU en association avec d'autres anticancéreux, nous avons constaté une augmentation très significative de cette enzyme hépatique, allant de 10,9 UI/l à 30,53 UI/l, qui est similaire aux résultats obtenus chez les patients traités avec la DOX. Cette augmentation peut être expliquée par le catabolisme exclusif de 5-FU dans le foie (80% de la dose) qui, par conséquent, peut altérer la fonction hépatique (Chantry *et al.*, 2014 ; Quaranta *et al.*, 2017).

Une autre étude a été rapportée par Panis et ses collaborateurs (2012), a démontré que l'administration de la DOX augmente significativement l'altération de la fonction hépatique qui peut être associée à des effets indirects générés au cours du métabolisme oxydatif de cet agent antinéoplasique.

D'après les résultats rapportés dans la (Figure 9) on remarque que les taux de l'ALAT baissent après administration du PTX/CBP (9,45 UI/l), GCB/CBP (4,12 UI/l), LOHP (0,9 UI/l), CBP (0,83 UI/l) et GCB (0,77 UI/l).

III.2.2. Bilan rénal

II.2.2.1. Variations du taux de la créatinine chez les patients cancéreux

La (Figure 10) représente les résultats du taux de la créatinine des patients cancéreux avant et après la première cure de chimiothérapie.

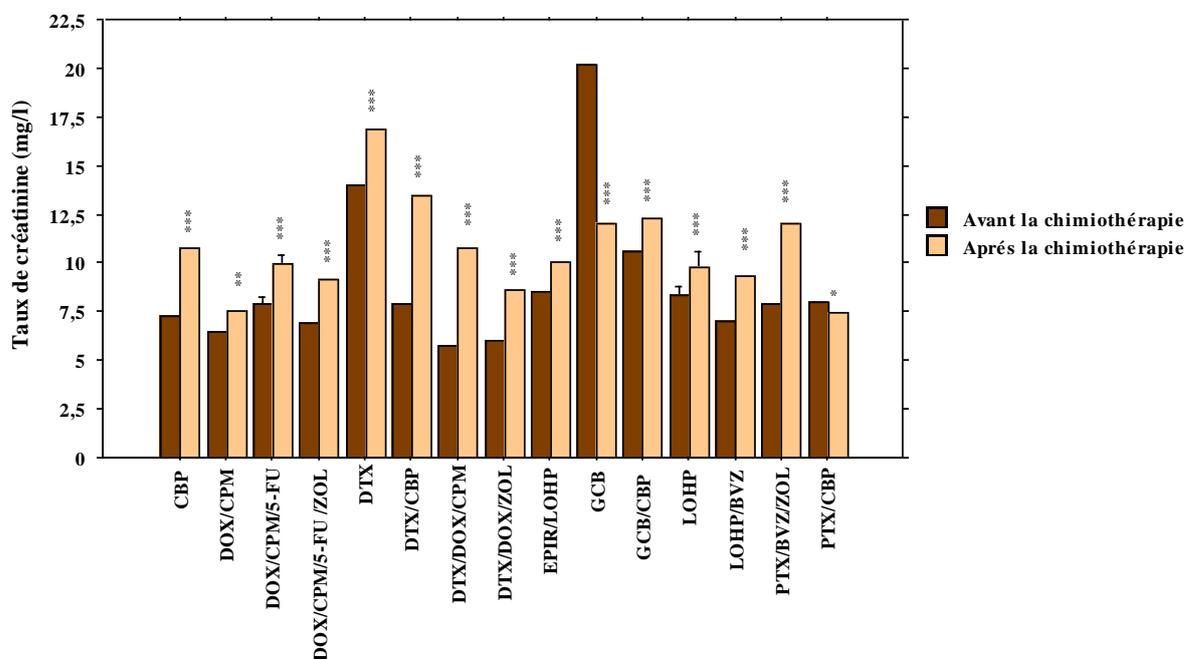


Figure 9 : Variations des taux de créatinine chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie. CBP : Carboplatine, DOX : Doxorubicin, CPM : cyclophosphamide, 5-FU : 5-Fluorouracil, ZOL : Acide zolidronique, DTX : Docétaxel, EPIR : Epirubicine GCB : Gemcitabine, LOHP : Oxaliplatine, PTX : Paclitaxel, BVZ :Bevacizumabe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm S.E.M, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ comparés aux résultats avant traitements.

Les résultats montrent une augmentation très significative du taux de la créatinine avec un intervalle de 1,45 à 3,53 mg/l chez les patients traités avec la CBP, DTX, LOHP en monochimiothérapie et un intervalle de 1,13 à 4,12 mg/l chez les patients traités avec le DTX/CPB, DTX/DOX/CPM, DTX/DOX/ZOL, DOX/CPM, DOX/CPM/5-FU, DOX/CPM/5-FU/ZOL, IPIR/LOHP, GCB/CPB, LOHP/BVZ, PTX/BVZ/ZOL.

Une élévation très significative (de 2,88 à 5,65 mg/l) a été constatée dans le cas de l'administration de CBP ou de DOX en monothérapie ou bien dans le cas de la combinaison entre ces derniers. D'après l'étude menée par Isnard-Bagnis et ses collaborateurs (2005), l'augmentation de la créatinine dans le cas du traitement avec le CBP est due à l'effet néphrotoxique de cette molécule qui est éliminé à 90 % au niveau de cet organe (rein).

Aussi selon Padmavathi et ses collaborateurs (2006) le DTX est un analogue du PTX qui est connu pour sa toxicité élevée.

En outre, dans le cas du traitement avec la GCB en monothérapie, le PTX et la CBP en bi-chimiothérapie, le taux de la créatinine enregistré diminue d'une manière très significative (de 8,09 mg/l et de 0,56 mg/l, respectivement).

D'après des études réalisées par Padmavathi et ses collaborateurs (2006) ; Ali et ses collaborateurs (2014) et Chantry et ses collaborateurs (2014), les variabilités de la fonction rénale sont dose dépendante des anticancéreux administrés, de la réponse interindividuelle aux médicaments ainsi que la survenue de l'hémolyse qui impacte de façon positive en entraînant ainsi une surestimation du taux de la créatinine.

II.2.2.2. Variations du taux de l'urée chez les patients cancéreux

Les résultats du taux de l'urée illustrés dans la (Figure 11) montrent que le traitement des patients en monochimiothérapie ou bien en multichimiothérapie entraîne une augmentation de cette molécule de 0,04 à 0,46 g/l, où le taux a atteint la valeur maximale après traitement avec le DTX seul ou combiné avec le CBP. Ces résultats peuvent être expliqués par la néphrotoxicité ainsi qu'à l'élimination rénale de CBP qui engendre des déchets dont l'urée (Isnard-Bagnis *et al.*, 2005; Padmavathi *et al.*, 2006).

L'augmentation de l'urée peut être aussi expliquée par le syndrome hémolytique et urémique ; en effet les patients atteints de ce syndrome présentent une destruction des globules rouges qui induit l'augmentation du taux de l'urée. Le métabolisme des médicaments et le catabolisme protéique ainsi que l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui s'effectue dans les reins peuvent être la cause de l'augmentation du taux de l'urée (Isnard-Bagnis *et al.*, 2005).

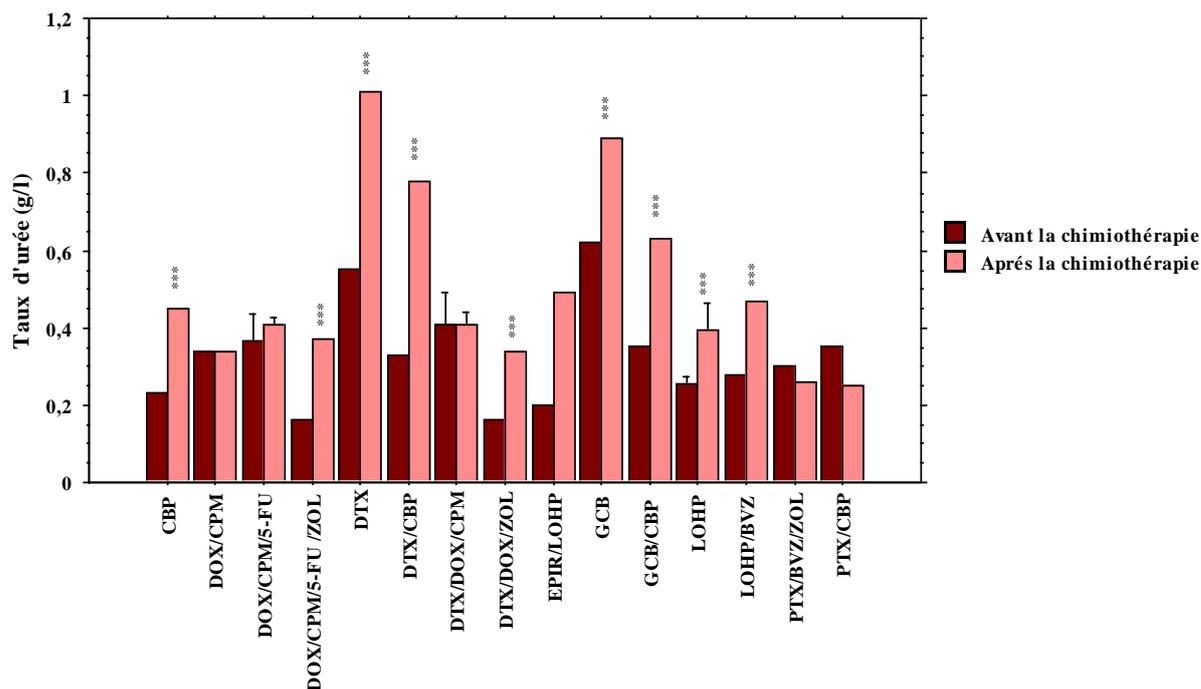


Figure 10: Variations des taux d'urée chez les patients cancéreux avant et après traitement par les agents de chimiothérapie. CBP : Carboplatine, DOX : Doxorubicin, CPM : cyclophosphamide, 5-FU : 5-Fluorouracil, ZOL : Acide zolidronique, DTX : Docétaxel, EPIR : Epirubicine GCB : Gemcitabine, LOHP : Oxaliplatine, PTX : Paclitaxel, BVZ :Bevacizumabe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm S.E.M, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ comparés aux résultats avant traitements.

Les résultats du taux de l'urée après traitement montrent une stabilité de celle-ci chez les patients traités avec DTX/DOX /CPM et avec DOX/CPM. Cette observation peut être due à la variation des doses, à la surexposition aux traitements ainsi qu'à l'état d'hydratation des patients (Isnard-Bagnis *et al.*, 2005 ; Chantry *et al.*, 2014).

Conclusion

Conclusion

La toxicité et les effets indésirables de la chimiothérapie sont multiples, selon les types des traitements et les posologies administrées de nos jours en clinique humaine. La combinaison de plusieurs agents de chimiothérapie, accentue cette toxicité provoquant ainsi une intolérance médicamenteuse des patients cancéreux. Cela, altère l'indice thérapeutique et la qualité de vie de ces patients.

La présente étude a permis de démontrer que la majorité des traitements utilisés lors du premier cycle thérapeutique ont induit des effets néfastes et variables sur les paramètres hématologiques et biochimiques des patients cancéreux. Ainsi, ces anticancéreux peuvent provoquer une anémie, une thrombopénie ou une leucopénie à des fréquences variables. Nous avons pu mettre en évidence que ces traitements de chimiothérapie peuvent également entraîner des perturbations des paramètres biochimiques soit une augmentation, une baisse ou même une stabilité de ces derniers chez ces patients cancéreux. Ce qui s'explique par une atteinte rénale et hépatique.

A l'avenir, nous préconisons d'élargir notre étude, en clinique, en sélectionnant un effectif beaucoup plus important de patients. Cette façon nous permettra d'expliquer l'effet immédiat des anticancéreux utilisés seuls ou combinés sur les différentes cellules du sang et lever toute équivoque. La compréhension de ces mécanismes sur le plan moléculaire nous conduit à proposer un complément de traitement, sans pour autant altérer l'efficacité des anticancéreux, minimiser aussi les effets indésirables et améliorer l'espérance de vie des patients cancéreux.

Références bibliographique

Références bibliographiques

- Abdel-Razeq H N. (2004). Cancer-related anemia. *Saudi medical journal*. 25: 15-20.
- Ali D., Sacchetto E., Dumontet E., Le Carrer D., Orsonneau J L., Delaroché O. and Bigot-Corbel E. (2014). Hemolysis influence on twenty-two biochemical parameters measurement. *Annales de biologie clinique*. 72: 297-311.
- Artru P., Bennouna J., Lievre A., Ducreux M. and Lledo G. (2018). Metastatic colorectal cancer: To stop or not to stop? *Bulletin du cancer*. 105: 408-414.
- Baguley B C. (1991). DNA intercalating anti-tumour agents. *Anti-cancer drug design*. 6: 1-35.
- Belani C., Natale R., Lee J., Socinski M., Robert F., Waterhouse D., Rowland K., Ansari R., Lilenbaum R, et al., (2005). Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 16: 1069-1075.
- Binaschi M., Zunino F. and Capranico G. (1995). Mechanism of action of DNA topoisomerase inhibitors. *Stem Cells*. 13: 369-379.
- Blohmer J U., Schmid P., Hilfrich J., Friese K., Kleine-Tebbe A., Koelbl H., Sommer H., Morack G., Wischnewsky M B, et al., (2010). Epirubicin and cyclophosphamide versus epirubicin and docetaxel as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomised phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 21: 1430-1435.
- Bogani G., Sabatucci I., Maltese G., Lecce F., Signorelli M., Martinelli F., Chiappa V., Indini A., Leone Roberti Maggiore U, et al., (2017). Chemotherapy-related leukopenia as a biomarker predicting survival outcomes in locally advanced cervical cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 208: 41-45.
- Boureau A S. and Decker D L. (2018). Dépistage des cancers chez le sujet âgé. *La Revue de Médecine Interne*.
- Calderon B., Guerder C., Resbeut M., Fakhry N., Dupuis C. and Cowen D. (2016). Observance and results of concurrent chemoradiotherapy after induction chemotherapy by docetaxel, cisplatin and 5-fluoro-uracil for locally advanced head and neck cancers. *Cancer Radiotherapy*. 20: 83-90.
- Chantry A S., Quaranta S., Ciccolini J. and Lacarelle B. (2014). Clinical application, limits and perspectives of pharmacogenetic and pharmacokinetic analysis of anticancer drugs. *Annales de biologie clinique*. 72: 527-542.

Dicato M., Plawny L. and Diederich M. (2010). Anemia in cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 21: 167-172.

Edelman M J. (2003). Gemcitabine and Carboplatin Regimens in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Focus on Randomized Phase III Trials. *Clinical Lung Cancer*. 4: S40-S44.

Essomba E., Negaba G., Dina B., Ngo N., Kedy C., Mouelle A. and Coppiters Y. (2015). Mangement of anemiain cancer patients in Douala,Cameron. *Annals of African Medicine*. 8: 2120-2129.

Galm U., Hager M H., Van Lanen S G., Ju J., Thorson J S. and Shen B. (2005). Antitumor Antibiotics: Bleomycin, Enediynes, and Mitomycin. *Chemical Reviews*. 105: 739-758.

Gligorov J., Benderra M A., Zaoui M., Sabbah M. and Larsen A. (2017). Cancer stem cells and chemotherapy. *Bulletin du cancer*. 104: 1085-1087.

Hwang W L., Pike L R G., Royce T J., Mahal B A. and Loeffler J S. (2018). Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition. *Nature Reviews Clinical Oncology*.

Isnard-Bagnis C., Moulin B., Launay-Vacher V., Izzedine H., Tostivint I. and Deray G. (2005). Anticancer drug-induced nephrotoxicity. *Nephrologie & thérapeutique*. 1: 101-114.

Kaur R., Kaur G., Gill R K., Soni R. and Bariwal J. (2014). Recent developments in tubulin polymerization inhibitors: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 87: 89-124.

Kelland L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 7: 573.

Knockaert M., Greengard P. and Meijer L. (2002). Pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Trends in Pharmacological Sciences*. 23: 417-425.

Mennecier B., A. Gairard Dory A. and Quoix E. (2006). Toxicité des chimiothérapies en cancérologie pulmonaire. *Pneumologie*. 6: 2-15.

Marchal C., Rangeard L. and Brunaud C. (2005). Anemia impact on treatments of cervical carcinomas. *Cancer Radiother*. 9: 87-95.

Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A. and Filosto S. (2000). Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer treatment reviews*. 26: 303-311.

Morel N., Eustache F., Lange M., Joly F. and Giffard B. (2010). L'impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives : l'exemple du cancer du sein. *Revue de neuropsychologie*. 2: 250-254.

Niraula S., Amir E., Vera-Badillo F., Seruga B., Ocana A. and Tannock I F. (2014). Risk of Incremental Toxicities and Associated Costs of New Anticancer Drugs: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 32: 3634-3642.

Padmavathi R., Senthilnathan P., Chodon D. and Sakthisekaran D. (2006). Therapeutic effect of paclitaxel and propolis on lipid peroxidation and antioxidant system in 7,12 dimethyl benz(a)anthracene-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats. *Life Sciences*. 78: 2820-2825.

Panis C., Herrera A C., Victorino V J., Campos F C., Freitas L F., De Rossi T., Colado Simao A N., Cecchini A L. and Cecchini R. (2012). Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 133: 89-97.

Pimienta M., Edderkaoui M., Wang R. and Pandol S. (2017). The Potential for Circulating Tumor Cells in Pancreatic Cancer Management. *Frontiers in physiology*. 8: 381.

Pullman A. and Pullman B. (1981). Molecular electrostatic potential of the nucleic acids. *Quarterly reviews of biophysics*. 14: 289-380.

Quaranta S. and Thomas F. (2017). Pharmacogenetics of anti-cancer drugs: State of the art and implementation – recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics. *Thérapie*. 72: 205-215.

Rao S D., Fury M G. and Pfister D G. (2012). Molecular-Targeted Therapies in Head and Neck Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 22: 207-213.

Sharma R A., Plummer R., Stock J K., Greenhalgh T A., Ataman O., Kelly S., Clay R., Adams R A., Baird R D, et al., (2016). Clinical development of new drug–radiotherapy combinations. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 13: 627.

Soulie M., Portier G. and Salomon L. (2015). Oncological principles for local control of primary tumor. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 25: 918-932.

Spivak J L., Gascon P. and Ludwig H. (2009). Anemia management in oncology and hematology. *The oncologist*. 14 Suppl 1: 43-56.

Tia L J P., Lui A G A., Chua N S. and Strebel H M J S. (2014). Chemotherapy-Induced Neutropenia, Anemia and Thrombocytopenia among Filipino Breast Cancer Patients on Adjuvant Chemotherapy. *Acta Medica Philippina*. 49: 2- 2015.

Tiotiu A., Clement-Duchene C. and Martinet Y. (2015). Management of chemotherapy-induced anemia in lung cancer. *Revue des maladies respiratoires*. 32: 809-821.

Vineis P., Schatzkin A. and Potter J D. (2010). Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis*. 31: 1703-1709.

Xu H., Xu L., Page J H., Cannavale K., Sattayapiwat O., Rodriguez R. and Chao C. (2016). Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010-2013. *Clinical epidemiology*. 8: 61-71.

Annexes

Annexe 1

Tableau I : Valeurs usuelles des paramètres mesurés

Paramètres	Normes
Globule rouge ($10^6/\text{mm}^3$)	3,5-5,5
Hémoglobine (g/dl)	11,5-16,5
Hématocrite (%)	35-55
Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	100-400
Globule blanc ($10^3/\text{mm}^3$)	3,5-10
Phosphatase alcaline (UI/l)	98-279
Aspartate amino-transférase (UI/l)	<31
Alanine amino-transférase (UI/l)	<31
Créatinine (mg/dl)	07-14
Urée (g/l)	0,15-0,4

Résumé

L'objectif global de cette étude est de mettre en évidence les effets immédiats des différents agents anticancéreux (seuls ou combinés) sur les profils hématologiques et biochimiques des patients cancéreux. Ce travail se rapporte au traitement de plusieurs types de cancer admis à l'hôpital d'Amizour. Trente et trois (33) patients ont été examinés afin de déterminer l'effet direct des agents de chimiothérapie sur le profil hématologique et biochimique avant et juste après avoir reçu les premières cures de chimiothérapie. L'évaluation de l'hémogramme a révélé une réduction très significative du taux de l'hémoglobine (7,2 g/dl), de l'hématocrite (20,1%), des thrombocytes ($75 \times 10^3 / \text{mm}^3$) et des leucocytes ($3,2 \times 10^3 / \text{mm}^3$); par rapport aux taux enregistrés avant les cures. L'étude de l'influence des anticancéreux sur le profil biochimique a été déterminée expérimentalement par la mesure de cinq paramètres biochimiques. Le traitement a engendré une atteinte hépatique et rénale reflétée par l'augmentation ou la diminution des taux des enzymes hépatiques ainsi que la créatinine et l'urée sanguin. En conclusion, tous les patients pris en charge ont subi des variations très significatives sur les deux profils et cela juste après le premier cycle de chimiothérapie. Cela confirme les effets secondaires et les complications constatées sur les patients suivis durant notre investigation.

Mots clés : Patients cancéreux, chimiothérapie, variations hématologiques, variations biochimiques, effets secondaires.

Abstract

The objective of this study is to highlight on the immediate effects of different anticancer agents (alone or combined) on hematological and biochemical profiles of cancer patient. This work treated several types of cancer observed in Amizour hospital. For this, 33 patients were examined to determine the direct effect of chemotherapy agents on the hematological and biochemical profile before and straight after the first course of chemotherapy. Evaluation of hemogram revealed a very significant reduction in hemoglobin (7.2 g/dl), hematocrit (20.1%), thrombocyte ($75 \times 10^3 / \text{mm}^3$) and leukocyte ($3.2 \times 10^3 / \text{mm}^3$); compared to the results obtained before treatment. The study of the influence of anti-cancer agents on the biochemical profile was determined experimentally for five biochemical parameters. The results showed that hepatic and renal damage was detected that reflected by an increase or decrease in liver enzymes as well as creatinine and urea. In conclusion, all treated patients experienced very significant variations in both profiles just after the first cycle of chemotherapy. This confirms the side effects and complications observed in the patients followed during our investigation.

Key words: Cancer patients, chemotherapy, hematological variations, biochemical variations, side effects.

ملخص

الهدف العام من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على الآثار الفورية للعوامل المضادة للسرطان المختلفة (وحدها أو مجتمعة) على البيانات الدموية والكيموحيوية لمرضى السرطان. يتعلق هذا العمل لعلاج عدة أنواع من السرطان اعترف بمستشفى اميزور. تم فحص ثلاثة وثلاثين (33) مريضا لتحديد التأثير المباشر لعوامل العلاج الكيميائي على الملف الدموي والبيوكيميائي قبل وبعد تلقي الدورات الأولى من العلاج الكيميائي. وكشف تقييم انخفاض كبير جدا في: (الهيموغلوبين (7,2 غ/دل)، معدل حجم الكريات الحمراء (20,1%)، ومعدل الكريات البيضاء ($3,2 \times 10^3 / \text{mm}^3$) و معدل اللبافويات ($75 \times 10^3 / \text{mm}^3$)؛ مقارنة مع المعدلات المسجلة قبل العلاج. تم تحديد دراسة تأثير الأدوية المضادة للسرطان على المظهر البيوكيميائي بشكل تجريبي بواسطة قياس خمسة معايير كيميائية. نتج عن العلاج اختلال كلوي وكبدى ينعكس في زيادة أو نقصان مستويات إنزيم الكبد والكرياتينين واليوريا. في الختام، خضع جميع المرضى في الرعاية اختلافات كبيرة جدا في كل من الملامح وهذا فقط بعد الدورة الأولى من العلاج الكيميائي. هذا يؤكد الآثار الجانبية والمضاعفات التي لوحظت في المرضى التي اتبعت خلال تحقيقنا.

الكلمات المفتاحية: مرضى السرطان، العلاج الكيميائي، الاختلافات الدموية، التغيرات البيوكيميائية، الآثار الجانبية.