



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Larbi Tébessi –Tébessa-  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biologie appliquée



## MEMOIRE DE MASTER

Domaine: Science de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences biologiques

Option: Biochimie et biologie moléculaire

Thème:

**Variation des paramètres hématologiques et biochimiques  
sériques au cours des différents traitements antitumoraux**

Présenté par:

Bouamra Imane

Bendifallah Alima

Devant le jury:

Mr. LAHMAR .Elmekki	MAA	Université de Tébessa	Président
Mme LAHMER Karima	MAA	Université de Tébessa	Promotrice
Dr. TOUMI Nassima	MCA	Université de Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance: 31 Mai 2016

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي  
خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ  
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتَى  
إِنَّ رَبَّهُ لَسَدِيدٌ  
إِلَىٰ عَرْشِهِ الرَّحِيمُ  
الَّذِي يُخْرِجُ الْحَيَّ مِنَ الْمَوْتِ  
وَيُدْخِلُ الْمَوْتَىٰ فِي الْحَيَاةِ  
إِنَّ رَبَّهُ لَسَدِيدٌ  
إِلَىٰ عَرْشِهِ الرَّحِيمُ

المُلخَص

يتميز مرض السرطان بالانتشار الغير منتظم للخلايا والمرتبط بالإنفلات من الآليات التنظيمية التي تضمن التطور المتناسق لعضويتنا.

لمعرفة تأثير الأورام السرطانية والعلاجات المختلفة لها على المتغيرات البيولوجية لمرضى السرطان؛ أجرينا دراسة على 130 مريض يتم علاجهم على مستوى مركزين إستشفائيين؛ الأول: المؤسسة الإستشفائية بوقرة بولعراس بكارية، والمركز الإستشفائي الجامعي - قسنطينة؛ أين تم تتبع تحاليل الدم، التحاليل الكبدية: اللاكتات ديزيدروجيناز، الفوسفاتيز القلوية، البيلوروبين والألبومين؛ التحاليل التي تخص الوظائف الكلوية: حمض اليوريك، البولة والكرياتينين.

تشير النتائج إلى زيادة في معدل الخصائص البيوكيميائية المذكورة سابقا ماعدا الألبومين الذي يظهر إنخفاضا في معدله عند كل المصابين بالسرطان دون الأخذ بعين الإعتبار النوع والعلاج المعتمد، على عكس ذلك تشير نتائج شكل وصيغة الخلايا الدموية إلى وجود إختلاف في الإستجابة للعلاج الموضوعي مقارنة بالعلاج الكيميائي الذي يسبب تأثيرات جانبية أكثر خطورة من العلاج بالأشعة والعلاج بالجراحة.

هكذا علم الأمراض السرطانية والعلاجات المختلفة المعتمدة تحدث إختلالات في الحالة العامة لمرضى السرطان وإنعكاسات سلبية على وظائف الأعضاء خاصة الكبد والكلى.

**الكلمات المفتاحية:** السرطان، الأورام، العلاج الكيميائي، العلاج الإشعاعي، الجراحة، تحاليل الدم، الخصائص البيوكيميائية لمصل الدم.



**Abstract**

### Abstract

Cancer is a disease characterized by the uncontrolled proliferation of cells associated with an exhaust to the regulatory mechanisms that ensure the harmonious development of our organization.

To explore the influence of oncologic pathology as well as the various antitumor treatments on the biological assessment of cancer patients, we conducted a study on a total of 130 patients treated at two oncology services, establishment Hospital Bekkaria and the university hospital Constantine. The parameters of NSF, hepatic parameters: LDH, PAL, GOT, GPT, total and direct bilirubin, albumin and renal parameters: uric acid, urea and creatinine and certain parameters of the attack radical: MDA and nitrites were the subject of our work. The results showed a gradual increase in rates of all biochemical parameters as well as liver kidney except for albumin which has shown a decline and with all types of cancer and therapies. By cons, the results of the NSF indicates a response difference with respect to the therapy where the chemotherapy showed more aggressive effects as radiotherapy or surgery.

This way, pathology and oncology different antitumor treatments induce have an alterations affecting general state of patients with negative repercussions on functioning organ in particularly liver and kidney.

**Keywords:** cancer, tumor, chemotherapy, radiotherapy, surgery, hematological parameters, serum biochemical parameters.

# Résumé

### Résumé

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules, liée à un échappement aux mécanismes de régulation qui assure le développement harmonieux de notre organisme.

Afin d'explorer l'influence de la pathologie cancérologique ainsi que celle des différents traitements antitumoraux sur le bilan biologique des patients cancéreux, nous avons réalisé une étude sur un total de 130 patients traités au niveau deux services d'oncologie, l'établissement Hospitalière Bekkaria et le centre hospitalier universitaire Constantine. Les paramètres de FNS, les paramètres hépatiques : LDH, PAL, TGO, TGP, la bilirubine totale et directe, d'albumine et les paramètres rénaux : l'acide urique, l'urée et la créatinine ainsi que certains paramètres de l'attaque radicalaire: MDA et nitrites ont fait l'objet de notre travail. Les résultats ont montré une augmentation progressive des taux de tous les paramètres biochimiques aussi bien hépatiques que rénaux sauf pour l'albumine qui a montrée une diminution et ce avec tous les types de cancer et de thérapies. Par contre, les résultats de la FNS indiquent une différence de réponse par rapport à la thérapie où la chimiothérapie a montré des effets plus agressifs que la radiothérapie ou la chirurgie.

Ainsi, la pathologie cancérologique et les différents traitements antitumoraux appliqués induisent une altération de l'état général des patients avec des répercussions négatives sur le fonctionnement de différents organes notamment le foie et le rein.

**Mots clés:** cancer, tumeur, chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, paramètres hématologiques, paramètres biochimiques sériques.





# Remerciements

*Nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté de parvenir à la fin de notre parcours universitaire.*

*Nous tenons à remercier notre encadreur*

**Mme. Lahamr Belguendouz Karima**

*maitre assistante à la faculté des sciences exactes et science de la nature et de la vie de Tébessa pour tous son soutient et ces conseils précieux qui nous on apporté de l'aide dans la réalisation de notre travail. nous vous serons toujours reconnaissante .*

*Nous tenons à remercier sincèrement les membres du jury qui nous font le grand honneur d'évaluer ce travail de master .*

*Nos remerciements à **Mr. Lahmar. Elmekki** d'avoir accepté de présider le jury.*

*Ainsi que Nos remerciements à **Dr. Toumi Nassima** maitre assistante à la faculté des sciences exactes et science de la nature et de la vie de Tébessa pour avoir acceptée d'examiner ce travail.*

*Nos remerciements vont aussi destiner à tous nos enseignants en particulier Docteur Goudjil Tahar, Dr, Zghib Asia et Mme Ziani Sawsen. Mme Hammoum, Mr Bougussa*

*En fin nos remercions toute les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.*



# *Dédicace*

*Je dédie le présent mémoire*

*à mon père Lahbil*

*Celui qui m'a indique la bonne voie en me  
rappelant que la volonté fait toujours les  
grandes et les meilleures personnes ...grâce à  
vous que je suis la, grâce à vous que je serais  
très loin. Vous restez toujours dans mon Coeur.*

*à mes mères Hamida et Moufida  
à celles qui sont attendant avec patience  
les fruits de leurs  
bonnes éducations*

*à mon adorable frère Youssef et mes  
soeurs : Fatima, Sondous  
Pour leur soutien financier tout au long  
de ce travail et leurs  
compréhensions*

*à toute ma famille Bendifallah  
Pour leur support, leur présence ainsi  
que leur soutien*

*à mes chers amis et collègues.*



**Alima**





# *Dédicace*

*Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire*

*" Ya Kayoum "*

*Je dédie ce travail*

*à mes parents, les êtres les plus chers à mon cœur, qui sans leur encouragements et soutien je n'aurais pu être là où j'en suis, Merci.*

*À mes sœurs.....*

*À mes frères .....*

*À toute ma famille.....*

*À tous ceux qui me sont chères ....*

*À tous ceux qui m'aiment.....*

*À tous ceux que j'aime.....*

*À tous mes amies .....*

*À tous mes collègues de la promotion 2015-2016 de la faculté de des sciences exactes et de sciences de la nature de la vie.*

*À tout ceux ou celles qui ont croisé mon chemin.*

*Imane*



## TABLE DES MATIERES

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciements

Dédicace

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction

### Partie I : Etude bibliographique

<u>N°</u>	<u>Titre</u>	<u>Page</u>
Chapitre I : Généralité sur le cancer		
1	Définition du cancer.	02
2	Les cellules malignes.	02
2.1	La cellule cancéreuse.	02
2.2	La progression tumorale.	02
2.4	L'angiogenèse tumorale.	03
3	Cancérogénèse.	03
3.1	Définition.	03
3.2	Les étapes initiales.	04
3.3	La phase locale du cancer.	04
3.4	La dissémination métastatique ou phase générale.	05
4	Classifications des cancers.	05
4.1	Carcinomes.	05
4.2	Sarcomes.	06

4.3	Les tumeurs neuroectodermiques.	06
4.4	Les tumeurs de structure embryonnaire.	06
4.5	Les tumeurs mixtes ou composites.	06
5	Principaux facteurs de risque des cancers.	06
5.1	Facteurs chimiques exogènes.	06
5.2	Facteurs chimiques endogènes.	06
5.3	Facteurs génétiques.	07
6	Les marqueurs tumoraux.	07
6.1	Définition.	07
6.2	Classification des marqueurs tumoraux circulants.	08
6.3	Localisations tumorales et marqueurs associés.	08
6.3.1	Tumeurs digestives.	08
6.3.2	Tumeurs gynécologiques.	09
<b>Chapitre II : l'immunité et cancer</b>		
1	Immunité anti-tumorale.	10
2	Le rôle du système immunitaire dans la reconnaissance des cellules tumorales.	12
3	Notion d'immunoediting.	14
3.1	Elimination.	16
3.2	Equilibre.	16
3.3	Echappement.	17
<b>Chapitre III : La Thérapie</b>		
1	la chirurgie.	19
2	la chimiothérapie.	20
2.1	Classification cinétique des médicaments anti tumoraux.	20
2.1.1	Dépendance du cycle cellulaire.	20
2.1.2	Influence du taux de prolifération.	21
2.1.3	Synchronisation et recrutement.	23
2.2	Les cibles médicamenteuses.	23
2.2.1	L'ADN.	23
2.2.2	Les enzymes cellulaires.	23
2.2.3	Les microtubules.	24
2.2.4	Autres cibles potentielles.	24
3	La radiothérapie.	24

4	L'immunothérapie.	25
5	L'hormonothérapie.	27
5.1	Principe.	27

## **Partie II : Etude expérimentale**

Matériels et méthodes		
I	Matériel	28
I.1	Matériel biologique	28
I.1.1	Patients	28
I.1.2	Les réactifs	29
II	Méthodes	29
II.1	Prélèvements	29
II.2	Méthodes analytiques	29
II.3	Analyse des marqueurs de l'inflammation	30
II.3.1	Hémogramme	30
II.3.2	Analyse des paramètres biochimiques de la fonction hépatique	30
II.3.3	Analyse des paramètres biochimiques de la fonction rénale	33
II.3.4	Détermination de la défense antioxydant	34
II.3.5	Détermination de l'attaque radicalaire	36
Résultats		
I	Les marqueurs tumoraux sériques	38
I.1	Taux du CA15.3 chez les sujets atteints le cancer du sein	38
I.2	Taux du CA19.9 chez les sujets atteints le cancer du foie	38
I.3	Taux du PSA chez les sujets atteints le cancer de la prostate	38
II	Variation des paramètres hématologiques et biochimiques sériques	39
II.1	Bilan biologique des patients atteints de cancer	39
II.1.1	Les résultats hématologiques	39
II.1.2	Les paramètres biochimiques sériques	41
II.2	Variation des paramètres biochimiques sériques au cours du traitement	47
II.2.1	Mesure de l'activité enzymatique de la transaminase ALAT	47
II.2.2	Mesure de l'activité enzymatique de la transaminase ASAT	47
II.2.3	Dosage d'albumine	48

II.2.4	Dosage de l'acide urique	48
II.2.5	Dosage de la bilirubine directe	49
II.2.6	Le dosage de la bilirubine totale	49
II.2.7	Le dosage de la phosphatase alcaline	50
II.2.8	Le dosage du lactate déshydrogénase	50
II.2.9	Dosage de l'urée	51
II.2.10	Le dosage de la créatinine	51
II.2.11	Détermination de l'attaque radicalaire	52
II.3	Variations des paramètres hématologiques au cours la chimiothérapie	54
II.3.1	Taux des globules blancs	54
II.3.2	Taux des globules rouges	54
II.3.3	Hématocrite	55
II.3.4	Hémoglobine	55
II.4	Les résultats hématologiques au cours l'association thérapeutique chimio- chirurgie- radiothérapie	57
II.4.1	Taux de globules blancs	57
II.4.2	Taux des globules rouges	57
II.4.3	Hématocrite	58
II.4.4	Taux de l'hémoglobine	59
II.5	Les résultats hématologiques au cours de l'association thérapeutique chimio- radiothérapie	60
II.5.1	Taux des globules blancs	60
II.5.2	Taux des globules rouges	60
II.5.3	Hématocrite	61
II.5.4	Hémoglobine	61
II.6	Les résultats hématologiques au cours de l'association thérapeutique chimio- radiothérapie–chirurgie	63
II.6.1	Taux des globules blancs	63
II.6.2	Taux des globules rouges	63
II.6.3	Hématocrite	64
II.6.4	Hémoglobine	65

**Discussion**

**Conclusion**

**Bibliographie**

**Annexes**



## LISTE DES TABLEAUX

<b><u>Tableau</u></b>	<b><u>Titre</u></b>	<b><u>Page</u></b>
<b>Tableau 01</b>	Cascade du cancer.	03
<b>Tableau 02</b>	Classification des carcinomes.	05
<b>Tableau 03</b>	Classification des principaux marqueurs tumoraux circulants.	08
<b>Tableau 04</b>	Tumeurs digestives et marqueurs sériques associés.	09
<b>Tableau 05</b>	Tumeurs gynécologiques et marqueurs sériques associés.	09
<b>Tableau 06</b>	Les informations concernant les patients	28
<b>Tableau 07</b>	Taux des CA15-3 chez les patients cancéreux	38
<b>Tableau 08</b>	Taux des CA19-9 chez les patients cancéreux.	38
<b>Tableau 09</b>	Taux des PSA chez les patients cancéreux	38
<b>Tableau 10</b>	Evolution de l'anémie chez les patients atteints le cancer.	41
<b>Tableau 11</b>	Taux du MDA chez les témoins et les patients cancéreux	52
<b>Tableau 12</b>	Taux des nitrites chez les témoins et les patients cancéreux	53

## LISTE DES FIGURES

<b><u>Figure</u></b>	<b><u>Titre</u></b>	<b><u>Page</u></b>
<b>Figure 01</b>	Les premières étapes de la cancérisation.	04
<b>Figure 02</b>	Invasion locale.	04
<b>Figure 03</b>	Schéma des principales voies métastatiques.	05
<b>Figure 04</b>	Concept de marqueur tumoral.	07
<b>Figure 05</b>	Voies de reconnaissance directe et indirecte des cellules cancéreuses.	13
<b>Figure 06</b>	Concept d'immunoediting.	15
<b>Figure 07</b>	Différents types de chirurgie mis à profit au cours de l'évolution de la maladie.	19
<b>Figure 08</b>	Action des principaux médicaments anti tumoraux en fonction des phases du cycle cellulaire.	20
<b>Figure 09</b>	Courbe de survie cellulaire après action de médicaments anti tumoraux cycle-indépendants.	21
<b>Figure 10</b>	Courbe de survie cellulaire après action de médicaments anti tumoraux cycle-dépendants.	22
<b>Figure 11</b>	Courbe de survie cellulaire après action de médicaments anti tumoraux phase-dépendants.	22
<b>Figure 12</b>	Les cibles des agents anti tumoraux.	23
<b>Figure 13</b>	Différents types de radiothérapie utilisés en cancérologie.	25
<b>Figure 14</b>	Mode d'action des anticorps Trastuzumab.	26
<b>Figure 15</b>	Mode d'action des anticorps Bevacizumab.	26
<b>Figure 16</b>	Mode d'action des anticorps Cetuximab.	27
<b>Figure 17</b>	Courbe d'étalonnage des nitrites	36
<b>Figure 18</b>	Taux des globules blancs chez les témoins et les patients cancéreux	39
<b>Figure 19</b>	Taux des globules rouges chez des sujets sain et des patients cancéreux	40
<b>Figure 20</b>	Taux de l'hématocrite chez des sujets sains et des patients cancéreux	40

<b>Figure 21</b>	Taux de l'hémoglobine chez des sujets sains et les patients cancéreux	41
<b>Figure 22</b>	Taux des transaminases chez les témoins et les patients cancéreux	42
<b>Figure 23</b>	Taux du lactate déshydrogénase chez les sujets sains et les sujets atteints le cancer	42
<b>Figure 24</b>	Taux de la phosphatase alcaline chez les sujets sains et les sujets cancéreux	43
<b>Figure 25</b>	Taux de l'albumine chez les sujets sain st sujets cancéreux	43
<b>Figure 26</b>	Taux de l'urée chez les sujets sains st sujets cancéreux	44
<b>Figure 27</b>	Taux de la créatinine chez les sujets sains et sujets cancéreux	44
<b>Figure 28</b>	Taux de l'acide urique chez les sujets sain et sujets cancéreux	45
<b>Figure 29</b>	Taux de la bilirubine chez les sujets sain se des sujets atteints le cancer.	45
<b>Figure 30</b>	Taux de la bilirubine chez les sujets sains et des sujets atteints le cancer	46
<b>Figure 31</b>	Taux de la TGO au cours du traitement des patients.	47
<b>Figure 32</b>	Taux de la TGP au cours du traitement des patients.	47
<b>Figure 33</b>	Taux de l'albumine au cours du traitement des patients.	48
<b>Figure 34</b>	Taux d'acide urique au cours du traitement des patients	48
<b>Figure 35</b>	Taux de la bilirubine directe au cours du traitement des patients	49
<b>Figure 36</b>	Taux de la bilirubine totale au cours du traitement des patients	49
<b>Figure 37</b>	Taux de la phosphatase alcaline au cours du traitement des patients	50
<b>Figure 38</b>	Taux du lactate déshydrogénase au cours du traitement des patients	51
<b>Figure 39</b>	Taux de l'urée au cours du traitement des patients	51
<b>Figure 40</b>	Taux de la créatinine au cours du traitement des patients	52
<b>Figure 41</b>	Taux des globules blancs au cours de la chimiothérapie	54
<b>Figure 42</b>	Taux des globules rouges au cours de la chimiothérapie	55
<b>Figure 43</b>	Taux des hématocrites au cours de la chimiothérapie	55
<b>Figure 44</b>	Taux des hémoglobines au cours de la chimiothérapie	56
<b>Figure 45</b>	Taux des globules blancs chez les patients traités par une association séquentielle thérapeutique chimio-chirurgie-radiothérapie	57

<b>Figure 46</b>	Taux des globules rouges chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-chirurgie-radiothérapie	58
<b>Figure 47</b>	Taux de l'hématocrite chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-chirurgie-radiothérapie	58
<b>Figure 48</b>	Taux de l'hémoglobine chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-chirurgie-radiothérapie	59
<b>Figure 49</b>	Taux des globules blancs traités par une association thérapeutique chimio-radiothérapie	60
<b>Figure 50</b>	Taux des globules rouges chez les patients traités par une association thérapeutique chimio-radiothérapie	61
<b>Figure 51</b>	Taux de l'hématocrite chez les patients traités par une association thérapeutique chimio-radiothérapie	61
<b>Figure 52</b>	Taux de l'hémoglobine chez les patients traités par une association thérapeutique chimio-radiothérapie	62
<b>Figure 53</b>	Taux des globules blanc chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-radiothérapie-chirurgie	63
<b>Figure 54</b>	Taux des globules rouges chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-radiothérapie-chirurgie	64
<b>Figure 55</b>	Taux de l'hématocrite chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-radiothérapie-chirurgie	64
<b>Figure 56</b>	Taux de l'hémoglobine chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-chirurgie-radiothérapie	65

## Liste des abréviations

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- CHUC**: Centre hôpital- universitaire-Constantine
- CMH**: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- DCs**: Cellules Dendritiques
- EDTA**: Ethylène diamine tétra acétate
- EGF**: Epithelial growth factor
- FNS**: Formule-Numération sanguine
- 5-FU**: 5-Fluro-uracile
- GLDH** : Glutamate déshydrogénase
- HER-2**: Human epidermal growth receptor 2
- IL-4, IL-13**: Interleukines
- KIRs** : killer cellimmunoglobulin-likereceptors
- LB**: Lymphocyte B
- LDH**: Lactate déshydrogénase
- L'IFN-  $\gamma$** : Interferon- $\gamma$
- LT**: Lymphocyte T
- LT regs** : Lymphocytes T régulatrices
- M2**: Macrophages de type II
- MCA**: Methylcholanthrene
- MDA**: Malodynalaldéhide
- MDH** : Malate déshydrogénase
- MDSCs**: Myeloid derived suppressor cells
- MT**: Marqueurs tumoraux
- NAD** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
- NADH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Reduite

**NK:** Natural Killer

**PAL:** Phosphatase alcaline

**PD-L1:** Programmed death ligand 1

**RAG:** Recombination activating gene

**STAT:** Signal transducer and activator of transcription

**TBA :** Acide Thio barbiturique

**TCA :** Acide trichloracétique

**TGF- $\beta$ :** Transforming Growth Factor- $\beta$

**TGO:** Transaminase- glutamo-oxaloacelique

**TGP:** Transaminase- glutamo-pyrivaque

**VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor

**WT:** Wild-Type, sauvage

# **Introduction**

### Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Les cellules issues de cette prolifération dérivent toutes à partir d'une cellule initiatrice ayant acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de former des métastases. Le cancer est un terme général identifiant toute maladie où certaines cellules de l'organisme se divisent d'une manière incontrôlée. Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une tumeur maligne ou *néoplasme* pouvant se propager à travers le corps et former des métastases (**Hall et Angele, 1999**).

En 2000, Douglas Hanahan et Robert Weinberg décrivaient les six caractéristiques majeures des cellules tumorales permettant leur prolifération « The hall marks of cancer » (**Hanahan and Weinberg, 2000**); ce sont: l'indépendance des cellules tumorales vis-à-vis des signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux antiprolifératifs, la capacité à éviter l'apoptose, la capacité à se répliquer indéfiniment, la capacité à induire l'angiogenèse, l'acquisition par les cellules cancéreuses d'un pouvoir invasif aboutissant à la formation de métastases. Le concept d'immunosurveillance définit les relations entre les cellules transformées et le système immunitaire selon trois phases : l'élimination, l'équilibre, et l'échappement (**Dunn et al. 2002**).

Il existe trois catégories de traitements dans la prise en charge des cancers : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicaux regroupant les traitements par chimiothérapie, l'hormonothérapie, et l'immunothérapie. Chaque traitement peut être utilisé seul ou associé à un autre selon les cas des patients cancéreux (**La ligue contre le cancer, 2009**).

L'objectif principal de ce travail est d'explorer la répercussion de la thérapie anti-tumorale sur l'état de santé du patient cancéreux tout au long de sa cure médicale. Cette influence a été établie à travers l'évaluation du bilan biologique du patient au cours des différentes séances de cure. Ainsi, nous avons évalué l'état de santé du malade cancéreux avant thérapie par comparaison aux témoins puis nous avons suivi son état à travers les différentes thérapies et à travers le temps.



## Introduction

Notre étude a porté sur les points suivants:

- ✓ dosage de certains marqueurs tumoraux sériques spécifiques au type de cancer étudié et leur évolution au cours de la thérapie,
- ✓ étude des paramètres hématologiques (globules blancs, globules rouges, hématocrite et hémoglobine),
- ✓ dosages sériques des paramètres biochimiques sériques liés aux altérations métaboliques hépatique et rénale ainsi que ceux liés au stress oxydant.

# Chapitre I

## 1-Définition du cancer

Le mot « cancer » désigne plus de 200maladies. Chacune d'entre elles porte un nom différent : cancer du poumon, cancer du sein, leucémie, etc. Tous les cancers sont différents les uns des autres, mais ils ont un point commun lequel est de s'attaquer aux cellules. Un cancer commence quand une cellule cesse de faire son travail de façon normale. Après un certain temps, celle-ci se divise pour se reproduire et on a deux cellule sa normales. Ces nouvelles cellules vont se reproduire à leur tour et ainsi de suite, jusqu'au moment où des milliers de cellule sa normales commenceront à prendre la place des cellules normales. C'est ce qu'on appelle une tumeur (**Johanne**, 2002).

Il y a deux sortes de tumeurs :

- **Les tumeurs bénignes** ne sont pas cancéreuses. Même si elles peuvent prendre la place des cellules normales, elles ne se répandent pas dans d'autres parties du corps.
- **Les tumeurs malignes**, ou les cancers sont des masses tumorales résultant d'une prolifération cellulaire autonome pouvant donner lieu à des métastases (**Mosnier et al**, 2005).

## 2-Les cellules malignes

### 2-1-La cellule cancéreuse

La cellule cancéreuse se caractérise par un échappement aux mécanismes de régulation cellulaire. La cellule cancéreuse diffère des cellules du tissu normal dont elle est issue, par des anomalies morphologiques, fonctionnelles et génétiques plus ou moins marquées. Les anomalies morphologiques, considérées isolément ne sont pas spécifiques et seules leurs associations aux autres anomalies autorisent un diagnostic de malignité par l'usage de méthodes appropriées telles que l'histologie et la cytologie. Ces anomalies morphologiques varient selon le type de tumeur et selon le degré de différenciation (**Michiels**, 2000).

### 2-2-La progression tumorale

Les cellules tumorales ont souvent une malignité croissante avec le temps. Pour certains types de cancers, il a été établi une progression ordonnée depuis le tissu normal jusqu'au cancer invasif en passant par des stades précancéreux telle que la dysplasie. Cette évolution est en rapport avec l'instabilité génétique des tumeurs et la perte partielle par les cellules tumorales du contrôle de leur patrimoine génétique (**Jean**, 2005).

### 2-3-L'angiogenèse tumorale

Les cellules cancéreuses doivent, pour survivre, développer un système sanguin nourricier à partir des structures vasculaires existantes : c'est le phénomène d'angiogenèse. L'angiogenèse entretient le développement de la tumeur initiale et permet la dissémination métastatique des cellules (Bikfalvi,2003).

### 3-Cancérogénèse

#### 3-1-Définition

La cancérogénèse est un ensemble de phénomènes ou d'évènements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique en tissu cancéreux.

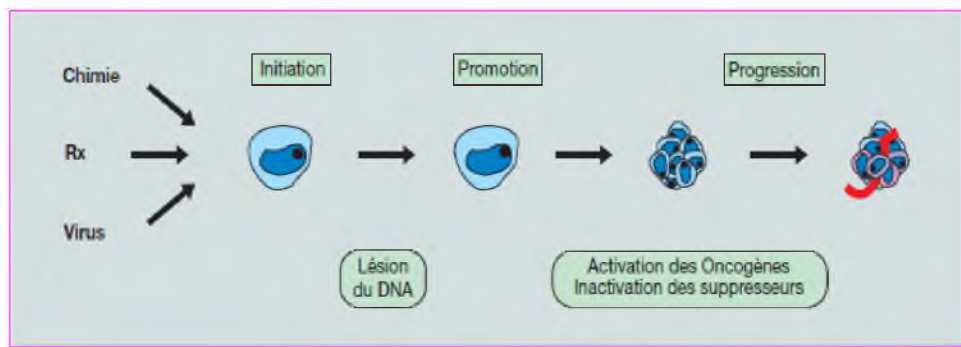
**Tableau 01** : Cascade du cancer *D'après JF Héron.*

<i>Etapas</i>	<i>Mécanismes possibles</i>
1. Initiation tumorale	Atteinte par un carcinogène - Activation ou dérèglement d'un oncogène - Réarrangement chromosomique.
2. Promotion et progression	Instabilité génétique - Amplification des gènes - Perte ou mutation de gènes suppresseurs
3. Prolifération incontrôlée	Synthèse autocrine de facteurs de croissance - Mauvaise régulation des récepteurs altérés - Transmission anarchique du signal
4. Angiogenèse	Fabrication de facteurs de croissance angiogènes
5. Invasion locale	Facteurs chimiotactiques - Facteurs autocrines de motricité - Récepteurs d'adhésion - Augmentation de l'activité des enzymes lytiques - Perte d'expression des inhibiteurs des protéases
6. Circulation des cellules tumorales et arrêt dans les microvaisseaux	Agrégation des cellules tumorales - Interaction avec fibrine, plaquettes, facteurs de coagulation - Interaction avec les récepteurs laminine et collagène - Enzymes lytiques
7. Formation de colonies métastatiques	Récepteurs de facteurs de croissance - Facteurs angiogéniques - Mutation ou perte de gènes suppresseurs de métastase
8. Evasion des défenses de l'organisme	Résistance aux cellules destructrices (natural killer, lymphocytes activés)
9. Résistance au traitement	Acquisition de la résistance aux drogues (gènes spécifiques)

La genèse d'un cancer comprend schématiquement trois étapes:

### 3-2-Les étapes initiales

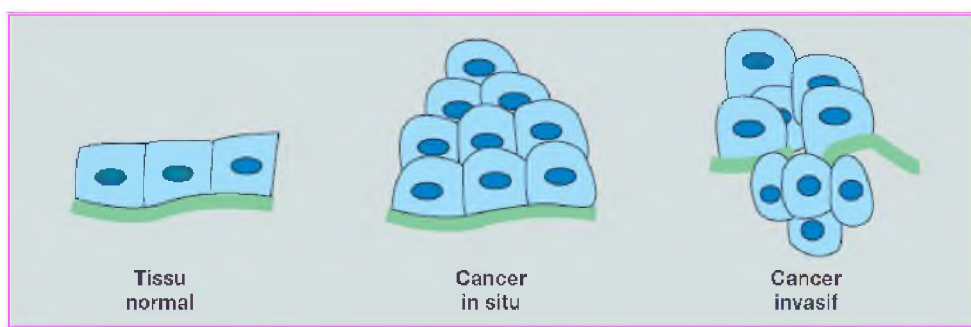
Qui s'identifie à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène, la promotion, qui correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue à une substance entretenant et stabilisant la lésion et enfin la progression qui correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, d'indépendance, de perte de la différenciation, d'invasion (locale et métastatique) (**Jean, 2005**).



**Figure 01** : Les premières étapes de la cancérisation *D'après JF Héron.*

### 3-3-La phase locale du cancer

La phase locale du cancer correspond à la croissance locale de la tumeur. Cette croissance est dans un premier temps expansive, compressive sur les tissus avoisinants mais sans effraction de la membrane basale. On parle de cancer in situ. Puis la croissance devient infiltrant, avec destruction des tissus environnants et développement du stroma tumoral et de sa vascularisation, indispensable à la nutrition de ses cellules. Le cancer est alors dit infiltrant (**Raymond, 2004**).

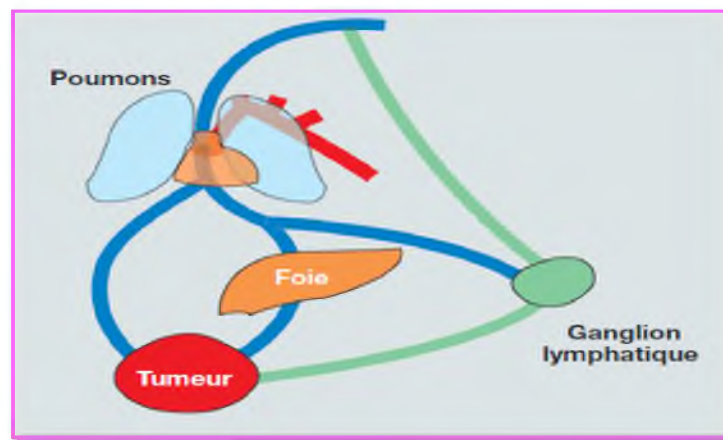


**Figure 02** : Invasion locale *D'après JF Héron.*

La conséquence la plus grave de cette extension locale réside dans son potentiel métastatique. En effet les cellules tumorales pénétrant une lumière vasculaire ou lymphatique peuvent s'y détacher, et donner des métastases à distance.

### 3-4-La dissémination métastatique ou phase générale

La phase générale consiste en la dissémination de métastases, c'est-à-dire de colonies de cellules tumorales provenant d'une tumeur maligne préexistante et développée à distance, sans continuité anatomique avec la tumeur d'origine. Cette phase aboutit, en l'absence de traitement, à la mort du sujet (**Raymond, 2004**).



**Figure 03 :** Schéma des principales voies métastatiques *D'après JF Héron.*

### 4-Classifications des cancers

Les cancers peuvent classer selon le type histologique en :

#### 4-1- Carcinomes

Antérieurement appelés épithéliomas, les carcinomes, qui représentent 90% de tous les cancers, ont pour point de départ un épithélium.

**Tableau 02 :** Classification des carcinomes (**Jean, 2005**).

Carcinomes	Points de départ	Localisations
K malpighiens ou épidermoïdes	Epithélium de Malpighi	Peau, œsophage, VADS, col utérin, poumons
Adénocarcinomes	Epithélium glandulaire exocrine ou endocrine	Sein, prostate, côlon, estomac, thyroïde, poumons
K transitionnels ou excréto-urinaires	Voies urinaires excrétrices	Uretère, vessie, urètre

#### 4-2-Sarcomes

Ce sont des tumeurs issues des structures mésenchymateuses. Selon leur tissu d'origine on distingue les fibrosarcomes, les liposarcomes, les léiomyosarcomes, les rhabdomyosarcomes, les ostéosarcomes, les chondrosarcomes, les synoviosarcomes.

#### 4-3-Les tumeurs neuroectodermiques

On distingue les tumeurs du système nerveux central (gliomes, épendynomes), des méninges (méningiomes), des ganglions nerveux (sympathoblastomes), des gaines de Schwann (schwannomes), du système mélanogène (mélanomes) et du système endocrinien diffus (apudomes) (Jean, 2005).

#### 4-4-Les tumeurs de structure embryonnaire

Les dysembryomes sont plus ou moins matures : neuroblastomes, néphroblastomes, cho-riocarcinomes, tératomes immatures.

#### 4-5-Les tumeurs mixtes ou composites

Ces tumeurs sont formées de structures diverses associées ou semblant même présenter des formes de transition.

### 5-Principaux facteurs de risque des cancers

#### 5-1-Facteurs chimiques exogènes

La mortalité par cancer peut être rattachée à différents facteurs de risque. Dans les pays à développement socio-économique élevé, le régime alimentaire et la sédentarité favorisent l'apparition de cancers du côlon, de la prostate et du sein et seraient responsables de 35 % des décès par cancer. Le tabagisme serait à l'origine de 30 % des décès par cancer, l'alcool et les infections de 10%. Les fréquences, probablement sous-estimées, des décès par cancers dus aux expositions professionnelles, à la pollution et aux produits industriels seraient respectivement de 4%, 2% et moins de 1% (InVS, 2003).

#### 5-2-Facteurs chimiques endogènes

Les œstrogènes chez les cancers du sein ou de l'endomètre, les androgènes chez le cancer de la prostate.



### 5-3-Facteurs génétiques

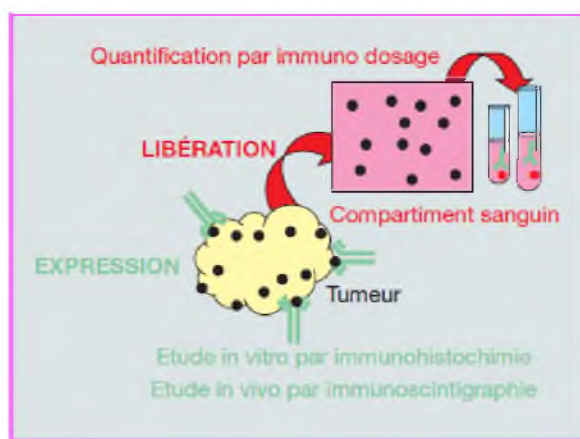
Quelle que soit la tumeur maligne considérée, celle-ci résulte d'évènements moléculaires conduisant à l'altération de différents gènes. L'activation de proto-oncogènes, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, l'inactivation de gènes de réparation de l'ADN sont les mécanismes génétiques fondamentaux conduisant à la transformation maligne. L'anomalie touchant les proto-oncogènes entraîne une activation et ne nécessite que l'altération d'un allèle alors que celle touchant les gènes suppresseurs de tumeurs ou les gènes de réparation de l'ADN impose qu'il y ait dans la tumeur l'altération des deux allèles.

### 6-Les marqueurs tumoraux

#### 6-1-Définition

Un marqueur tumoral peut se définir comme toute substance correspondant à la présence ou au développement d'une tumeur maligne (Lalla.2009).

En biochimie clinique, le terme de marqueur tumoral correspond à des substances sécrétées dans le sang par la tumeur et donc à des substances détectables et dosables par les méthodes analytiques de biochimie (celles-ci sont plus ou moins sophistiquées selon la concentration). Cette définition diffère de celle préconisée par les anapathologistes qui travaillent sur la tumeur elle-même pour qui les MT correspondent à ce qu'ils repèrent sur la cellule maligne par l'examen cytologique.



**Figure 04 :** Concept de marqueur tumoral.

L'expression tissulaire d'un marqueur tumoral par la tumeur peut être étudiée in vitro par immunohistochimie et in vivo par immun scintigraphie.



## 6-2-Classification des marqueurs tumoraux circulants

De nombreuses substances présentes en quantité plus importante chez le sujet cancéreux que chez le sujet sain sont utilisées comme marqueur tumoral. Différant par leur origine, leur structure biochimique, leur mode d'activité, leur site d'action, les marqueurs tumoraux ont fait l'objet de multiples tentatives de classification toutes assez imparfaites (Jean, 2005).

**Tableau 03 :** Classification des principaux marqueurs tumoraux circulants.

<b>1 - Glycoprotéines membranaires ou sécrétées</b>
Mucines : CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, CA 125 Molécules d'adhésion : ACE Transporteurs : AFP
<b>2 - Enzymes et dérivés</b>
PAP, PSA, NSE, SCC
<b>3 - Hormones et dérivés (sécrétions eutopiques et ectopiques)</b>
hCG et chaînes $\beta$ libres, Tg, CT, PTH, CgA Hormones digestives et pancréatiques : gastrine, glucagon, insuline, V.I.P., somatostatine Hormones hypophysaires et hypothalamiques : LH, TSH, GH, ACTH, ADH Catécholamines et dérivés, 5-HT, 5-HIAA
<b>4 - Molécules du cytosquelette</b>
Cyfra 21-1, TPA, TPS, TATI.
<b>5 - Glycosaminoglycanes</b>
Acide hyaluronique
<b>6 - Immunoglobulines monoclonales</b>
<b>7 - MT témoignant d'une réaction de l'hôte à l'envahissement tumoral</b> ①
CA 125 ②, enzymes ③ (LDH, P. Alc., $\gamma$ GT), ferritine, polyamines (spermine, spermidine, putrescine), $\beta$ 2 microglobuline, protéines inflammatoires, marqueurs viraux associés à la prolifération

## 6-3-Localisations tumorales et marqueurs associés

### 6-3-1-Tumeurs digestives

Le tableau 04 présente les principaux marqueurs tumoraux associés aux différents types histologiques des tumeurs digestives. Les marqueurs secondaires n'offrent pas d'avantage en termes de sensibilité ou de spécificité par rapport au marqueur principal.

**Tableau 04 :** Tumeurs digestives et marqueurs sériques associés.

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Œsophage	Adénocarcinome	ACE (CA 19-9)
Estomac	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
	Adénocarcinome	CA 72-4 (CA 19-9, ACE)
	Carcinoïde ❶	5-HIAAu (5-HTPu, 5-HT, NSE)
Foie	Carcinome	AFP (ACE)
	Métastase	ACE, AFP, CA 19-9, CA 15-3, NSE ❷
Voies biliaires	Adénocarcinome	CA 19-9 (ACE)
Pancréas	Adénocarcinome	CA 19-9 (ACE, CA 50 ❸)
	Endocrine	Hormones digestives (1), NSE
Grêle	Carcinoïde ❶	5-HIAAu (5-HT, NSE)
Côlon –rectum	Adénocarcinome	ACE (CA 19-9, CA 50 ❸, CA 195, CA 72-4, TAG 72, CA 242, Villine)
Anus	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA

### 6-3-2-Tumeurs gynécologiques

Le tableau 05 présente les principaux marqueurs tumoraux associés aux différents types histologiques des tumeurs gynécologiques. Aucun des marqueurs secondaires ne semble offrir d'avantage en termes de sensibilité ou de spécificité par rapport au marqueur principal.

**Tableau 05 :** Tumeurs gynécologiques et marqueurs sériques associés.

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Sein	Adénocarcinome	CA 15-3 – ACE (MCA, BCM, CA 549, CA 27.29, CA M 26, CA M 29) HER-2 ECD
Ovaire	Séreux	CA 125 (OVCA, CASA)
	Mucineux	CA 19-9 (ACE, CA 72-4)
	Germinal	AFP, $\beta$ hCG totale
	Granulosa	Inhibine (œstradiol, AMH)
Utérus (col)	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
Endomètre	Adénocarcinome	CA 125 – CA 19-9
Placenta	Trophoblastique	hCG et hCG $\beta$ libre (HPL)

# **Chapitre II**

### 1-Immunité anti-tumorale

La réponse immunitaire joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme contre les tumeurs. La théorie de l'immunosurveillance des tumeurs fut énoncée en premier par Paul Ehrlich en 1909, mais ne fut reprise qu'en 1950 par Brunet et Thomas, notamment grâce au développement des outils qui permettent d'étudier le système immunitaire. Leurs travaux reposaient sur les différentes observations de Cooley, qui proposait une corrélation entre une infection par un *streptococcus pyogenes* et la régression de sarcomes osseux, à savoir l'hypothèse que la réaction inflammatoire produite par l'infection permettait de contrôler la croissance tumorale.

De nos jours, la théorie de l'immunosurveillance, qui explique l'interaction entre immunité et croissance tumorale repose sur la théorie des trois Es : Elimination des cellules tumorales par le système immunitaire, Equilibre dynamique qui permet aux cellules tumorales d'être sous le contrôle du système immunitaire sans pour autant être détruites, et l'Echappement des cellules tumorales au système immunitaire amenant à la formation d'une tumeur. Les premières expériences in vivo avec des souris immunodéficientes CBA/H ne furent pas convaincantes (**Stutman**, 1974). En effet, tout comme les souris sauvages (WT) ces souris immunodéficientes développèrent des tumeurs spontanées après exposition au (MCA), un produit hautement carcinogène (**Engel**, Svane *et al.* 1997). Nous savons désormais que les souris immunodéficientes CBA/H possèdent entrés grand nombre une isoforme de l'enzyme métabolisant le MCA, empêchant ainsi de voir une quelconque différence entre les souris CBA/H et les souris WT.

Depuis ces premières expériences, nous disposons d'un très grand panel de souris déficientes pour un ou alors pour plusieurs acteurs du système immunitaire. Ainsi, les souris déficientes pour les gènes RAG, qui codent les enzymes responsables du réarrangement des gènes des immunoglobulines et du récepteur T, sont totalement dépourvues de lymphocytes B et T, populations de cellules indispensables pour le système immunitaire adaptatif. Elles présentent une fréquence plus importante d'apparition de tumeurs spontanées et de tumeurs chimio-induites par rapport aux souris WT. Il a été démontré par la suite que les cellules T  $\alpha\beta$  ainsi que les T  $\gamma\delta$  étaient essentielles dans l'élimination des cellules tumorales induites par le MCA (**Girardi**, Oppenheim *et al.* 2001). D'autres travaux ont confirmé ces résultats en utilisant des souris déficientes en cellules ou molécules importantes pour l'immunité innée, telles que les souris déficientes en cellules NK, STAT et des souris déficientes pour

l'immunité adaptative, telles que les souris nu de (**Stutman, 1974, Stutman, 1979, Smyth, Crowe et al. 2001**). La combinaison d'une déficience en cellules T et en cellules NK amène une fréquence encore plus élevée de souris développant une tumeur, suggérant l'idée que le système inné contribue aussi bien que le système adaptatif à l'immunosurveillance ainsi qu'à l'éradication des tumeurs (**Teng, Swann et al. 2008**). Des arguments épidémiologiques chez l'Homme ont également été observés. Il a été montré que les infiltrats tumoraux par les cellules du système immunitaire étaient très hétérogènes et variaient d'un patient à un autre. Tous les types de cellules immunitaires peuvent être trouvés au sein de la tumeur, incluant les macrophages, les cellules dendritiques, les mastocytes, les NK, les lymphocytes B et T. Ces cellules peuvent aussi bien être localisées au centre de la tumeur qu'à sa périphérie. L'analyse de la localisation, de la densité et de l'orientation fonctionnelle des différentes populations des cellules immunitaires ont permis l'identification de contextes immuns pouvant être bénéfiques ou délétères pour le patient (**Fridman, Pages et al. 2012**).

De plus, il a été rapporté une corrélation entre l'augmentation de la fréquence de certains cancers et différentes situations cliniques associées à un déficit immunitaire touchant les lymphocytes T. Il a également été rapporté dans de nombreuses études que l'incidence des cancers, notamment des lymphomes nonhodgkiniens, était augmentée de façon drastique chez les patients suivant des traitements immunosuppresseurs après une transplantation d'organes (**Sheil, Flavel et al. 1985**) (**Birkeland, Storm et al. 1995**) (**Penn 1995**). Mais le système immunitaire peut également favoriser le développement tumoral : c'est le concept d' « immunoediting » et d'échappement tumoral. Les cellules très immunogènes sont reconnues et éliminées par le système immunitaire dans les hôtes immunocompétents, mais les cellules peu immunogènes y échappent (**Khongand ,2002**). Ces cellules vont alors se multiplier, générer des variantes tumorales insensibles au système immunitaire et l'apparition de tumeurs agressives (**Smyth, Dunn et al. 2006**). Mais les cellules tumorales peuvent également exercer un échappement actif au système immunitaire. En effet, elles peuvent induire la sécrétion de cytokines immunosuppressives, telles que TGF $\beta$  ou Il-10, induire l'expression du ligand PD-L1 qui va inhiber les lymphocytes T effecteurs, induire le recrutement de cellules inflammatoires immunosuppressives telles que les MDSCs ou les LTregs (**Sakaguchi et al. 2001**). Les cellules tumorales peuvent également induire le relargage de MICA soluble, qui va constituer un leurre pour le récepteur NKG2D.

MICA constitue un marqueur plasmatique de la progression tumorale (**Groh, Wu et al. 2002**). Il est donc admis que les tumeurs sont infiltrées par plusieurs types de cellules du

système immunitaire : certaines pro-inflammatoires et d'autres anti-inflammatoires. Le système immunitaire présente donc une dualité dans le rôle qu'il joue dans la régression ou la progression de la tumeur.

## 2- Le rôle du système immunitaire dans la reconnaissance des cellules tumorales

La reconnaissance et la destruction des cellules tumorales par le système immunitaire se fait à deux niveaux. Tout d'abord, il y a une reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire inné. Les cellules NK, définies phénotypiquement CD3<sup>-</sup> CD56<sup>+</sup>, peuvent induire une lyse rapide des cellules sans restriction par le CMH.

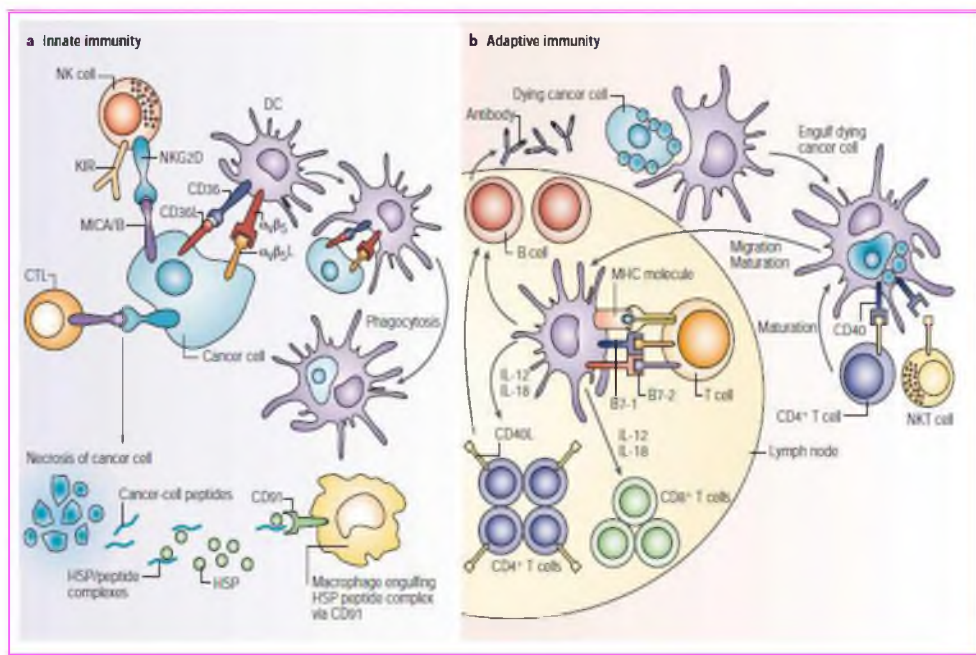
Ainsi, la cytotoxicité des cellules NK dépend principalement de la balance entre les signaux activateurs et inhibiteurs. Dans les conditions physiologiques, les cellules expriment à leur surface le CMH de type I, qui est le ligand des récepteurs inhibiteurs se trouvant à la surface des cellules NK, incluant les récepteurs KIRs, CD94, NKG2A/B. Les cellules présentant une diminution de l'expression du CMH de type I vont activer la fonction « tueuse » des cellules NK et seront éliminées par ces dernières. Dans le cas des cellules tumorales, on observe une perte de l'expression du CMH de type I, dans le but notamment d'échapper à la surveillance du système immunitaire. Ces cellules seront donc éliminées par les cellules NK.

D'autre part, dans des conditions de stress, les cellules tumorales peuvent exprimer des protéines apparentées au CMH I, MICA et MICB. Ces cellules seront également détruites par les cellules NK grâce au récepteur NKG2D, capable de détecter les ligands induits par le stress (**Zamai, Ponti *et al.* 2007, Vivier, Ugolini *et al.* 2012**). Les cellules dendritiques constituent également un acteur essentiel dans la destruction des cellules cancéreuses. Les DCs sont capables d'utiliser CD36 ainsi que les intégrines  $\alpha\beta 5$  pour phagocyter les cellules tumorales (**Dranoff, 2004**). Identifiées comme étant les cellules présentatrices d'antigènes les plus efficaces *in vivo*, elles constituent aussi l'interface cruciale entre l'immunité innée et adaptative. En effet, les DCs matures sont capables d'aller stimuler l'activation des LT CD8<sup>+</sup> pour réduire ainsi la masse tumorale. D'autre part, les DCs et les macrophages sont capables de reconnaître, par l'intermédiaire de leur récepteur CD91, les protéines heat-shock qui sont couplées aux protéines chaperonnes libérées par les cellules tumorales mourantes, et d'induire leur phagocytose (**Basu, Binder *et al.* 2001**). L'immunité adaptative participe à la destruction des cellules tumorales, notamment par la présentation croisée réalisée par les cellules dendritiques ayant incorporé un antigène étranger et qui le présentent via le CMH I aux



lymphocytes T CD8+. Les LT CD8+ sont les lymphocytes infiltrant les tumeurs présentant une activité anti-tumorale des plus importantes.

La présentation croisée est essentielle dans la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire adaptatif car les cellules tumorales présentent le plus souvent une perte d'expression des molécules de Co-stimulation, à savoir CD80 et CD86 (ou B7-1 et B7-2 respectivement) nécessaires pour induire une réponse des LT. Les DCs ayant phagocyté les cellules tumorales vont, au contraire, sur exprimer les molécules de Co-stimulation pour activer les lymphocytes. Les LT CD4+ interviennent également dans la destruction des cellules tumorales en aidant à la production des anticorps spécifiques des antigènes tumoraux par les LB. L'importance des différents acteurs du système immunitaire, aussi bien inné qu'adaptatif, fait qu'ils sont de nos jours l'objet d'étude dans le cadre de la mise en place de vaccinations anti-tumorales et de thérapies (Qian, Wang *et al.* 2014). D'autre part, les cytokines produites par les différents acteurs du système immunitaire font également l'objet d'étude et sont les cibles de différents traitements anti-tumoraux en cours d'étude (Dranoff, 2004).



**Figure 05 :** Voies de reconnaissance directe et indirecte des cellules cancéreuses.

a) Les cellules de l'immunité innée reconnaissent les cellules cancéreuses *via* des motifs et des molécules de surface. Les cellules tumorales expriment divers gènes induits par le stress tels que MICA et MICB, qui seront reconnus par les récepteurs NKG2D se trouvant à la surface des cellules NK, des macrophages et de certains lymphocytes T cytotoxiques. Les

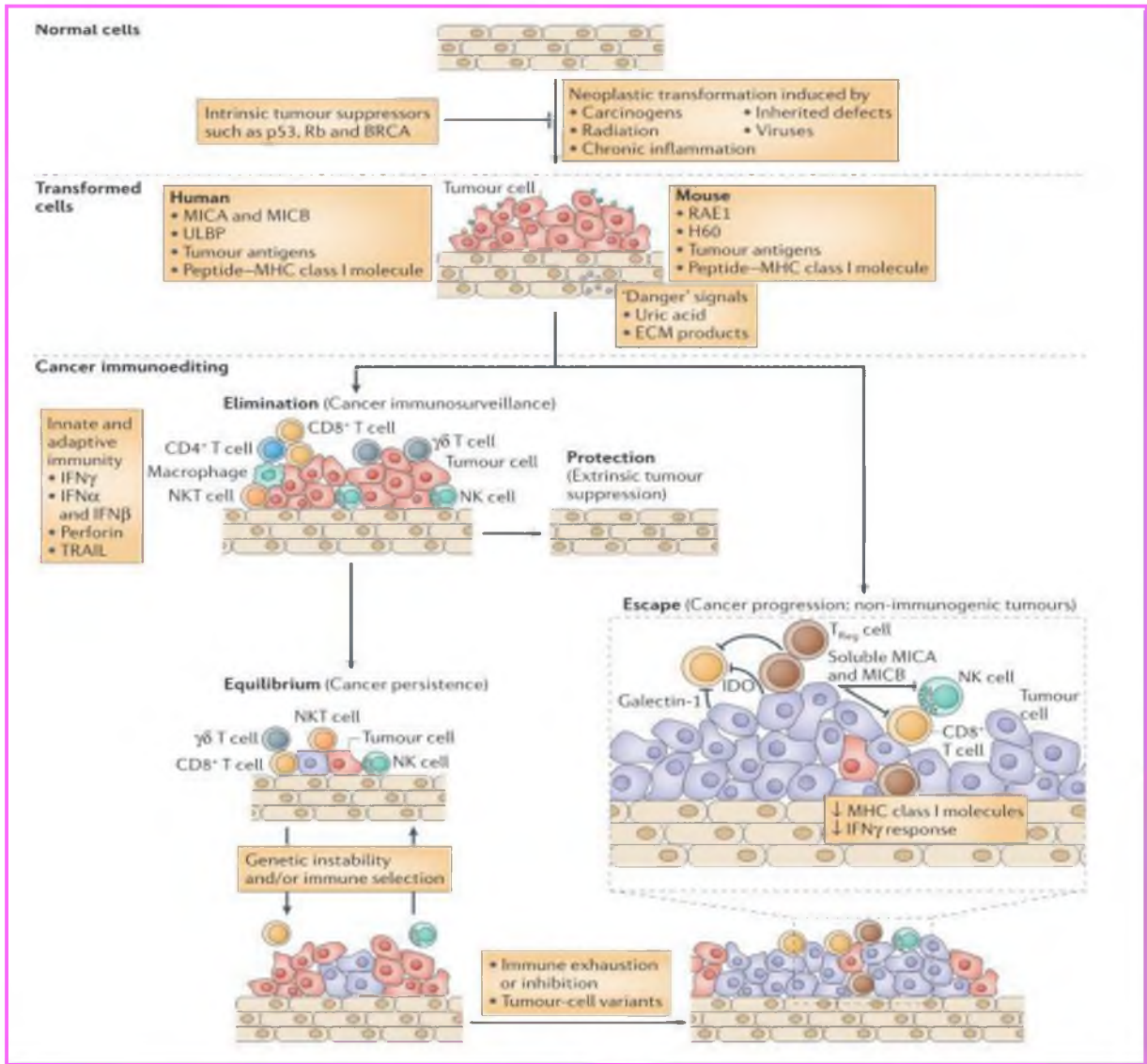
cellules NK peuvent également utiliser une combinaison de récepteurs inhibiteurs et activateurs tels que KIRs et détecter la perte du CMH 1 à la surface des cellules tumorales. Les macrophages et DCs utilisent également les récepteurs scavengers et CD91 pour prendre en charge le complexe HSPs/peptides tumoraux libérés par les cellules nécrotiques. b) Les cellules dendritiques phagocytent les cellules mourantes et les débris, migrent au niveau des nœuds lymphatiques et présentent les antigènes tumoraux *via* les molécules de type I et de type II du CMH et aux molécules de Co-stimulation B7-1 et B7-2 aux cellules T CD4+ et CD8+ pour activer l'immunité adaptative (**Dranoff**, 2004).

### 3-Notion d'immunoediting

Le concept d'un rôle crucial joué par le système immunitaire dans la reconnaissance et l'élimination de cellules tumorales en absence de toute intervention thérapeutique extérieure existe depuis désormais une centaine d'années. Mais la validation de ce concept a été difficilement acceptée. Lorsqu'elle a été proposée en 1909, cette hypothèse n'a pas pu être validée scientifiquement à cause des manques de moyens expérimentaux et par les manques de connaissances.

Après l'abandon de la théorie de l'immunosurveillance dans les années 1950, le rôle de l'IFN-  $\gamma$  dans la protection des souris après transplantation de tumeurs ont relancé l'intérêt des chercheurs concernant la place du système immunitaire dans la lutte anti-tumorale (**Dighe, Richards *et al.* 1994**). Il a été depuis démontré que le système immunitaire, en plus de son rôle protecteur contre le développement tumoral, pouvait également promouvoir la croissance tumorale en sélectionnant les tumeurs avec une faible immunogénicité. C'est ainsi qu'a été mise en place la notion des trois Es dans le concept de l'immunoediting : élimination, équilibre et échappement.





**Figure 06 :** Concept d'immunoediting.

Les trois phases caractérisant l'immunoediting sont : l'élimination, qui consiste à la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire aussi bien inné (avec l'activation de cellules NK, macrophages et DCs) qu'adaptatif (activation des lymphocytes T CD4 $^+$  et CD8 $^+$  et des lymphocytes B), menant à la destruction des cellules et à la production de chimiokines et de cytokines. Si des cellules tumorales subsistent à la fin de cette phase d'élimination, la phase d'équilibre se met en place. Cette deuxième phase consiste à ce que des cellules tumorales persistent mais ne peuvent croître du fait de la surveillance immunitaire. La troisième phase, celle de l'échappement au système immunitaire se produit quand la balance entre la réponse immunitaire et les cellules tumorales deviennent favorables pour la croissance tumorale, du fait d'une inhibition de la réponse immunitaire ou encore de l'émergence de nouvelles variantes de cellules tumorales peu sensibles à la pression

immunitaire. Cette dernière phase conduit à la formation de la tumeur (Dunn, Koebel *et al.* 2006).

### 3-1-Elimination

Cette première phase reprend le concept original de l'immunosurveillance. Si elle arrive à éradiquer complètement le développement tumoral, il n'y aura donc pas la réalisation des prochaines phases. L'initiation de la réponse immunitaire anti-tumorale ne se réalise que si les cellules du système immunitaire inné arrivent à détecter la présence de cellules tumorales, ou du moins les changements du stroma occasionnés par la tumeur.

Ce remodelage du stroma définit deux des six « hallmarks » du cancer décrits par Hanahan et Weinberg en 2000 : l'angiogenèse et une croissance tissulaire invasive (Hanahan and Weinberg 2000). Ce remodelage va générer la production de molécules inflammatoires et de chimiokines qui vont attirer les cellules de la réponse innée. Dans un second temps, les effets de la reconnaissance des cellules tumorales par les acteurs de la réponse innée vont être amplifiés : l'IFN- $\gamma$  produit par les cellules NK va attirer plus de cellules immunitaires, ce qui va entraîner une production plus importante des cytokines qui va amplifier la réponse anti-tumorale du système immunitaire inné.

Au final de ces processus, une quantité importante d'antigènes tumoraux provenant des cellules tumorales mortes va être générée, permettant une activation du système immunitaire adaptatif. L'activation de ce dernier, par les DCs entre autre, constitue d'ailleurs la troisième étape de l'Élimination. La quatrième et dernière étape consiste en la mise en place du système immunitaire adaptatif. La phase d'élimination est donc un processus continu qui doit être répété à chaque nouvelle détection de cellules tumorales présentant une identité antigénique différente. C'est également pour cette raison que le cancer a une prévalence plus importante dans les populations plus âgées, où le système immunitaire commence à décliner (Dunn, Old *et al.* 2004).

### 3-2-Equilibre

Dans cette phase d'équilibre, le système immunitaire de l'hôte et les cellules tumorales ayant survécu à la phase d'élimination sont entrés dans un équilibre dynamique. Durant cette phase d'équilibre, les lymphocytes et l'IFN- $\gamma$  exercent une pression de sélection importante, suffisante pour limiter leur prolifération, mais pas assez importante pour éliminer entièrement le pool de cellules tumorales génétiquement instables.

Dans l'article de Dunn *et al*, cette phase est comparée à la sélection de Darwin : bien que la majorité des cellules tumorales soit détruite, de nouvelles variantes de la cellule tumorale apparaissent, résistant mieux aux attaques du système immunitaire (Dunn, Old *et al*. 2004). A la fin de la phase d'équilibre, une nouvelle population de clones tumoraux est apparue, possédant une immunogénicité moindre que la population de cellules tumorales initiale.

La phase d'équilibre est généralement la phase la plus longue, et peut durer parfois plusieurs années dans le cas de cancer chez l'humain. Le pouvoir mutant des cellules tumorales peut se caractériser en trois grands types d'instabilité génomique : instabilité de réparation à la suite d'une excision de nucléotides, instabilité des microsatellites, et instabilité chromosomiale. Cette instabilité génomique est à l'origine de l'apparition de nouvelles variantes des cellules tumorales possédant une immunogénicité réduite, leur permettant de croître dans un environnement sous contrôle par le système immunitaire. Cette phase a été expérimentalement démontrée grâce à l'utilisation de souris ayant reçu par injection sous-cutanée une petite quantité de MCA. Seules quelques souris, immunocompétentes, ont développé de petites tumeurs. Mais après déplétion des lymphocytes T CD4+ et CD8+, et après neutralisation de l'IFN- $\gamma$ , la moitié des souris ont développé une tumeur à l'endroit de l'injection.

Une déplétion des cellules de l'immunité innée n'amène pas aux mêmes résultats (Koebel, Vermiet *al*. 2007). (MacKie *et al*). Ont reporté le cas de transplantés ayant développé des mélanomes métastasés un an ou deux à la suite de transplantation d'allogreffes de reins provenant du même donneur. Il a été découvert que le donneur a été traité pour un mélanome en stade primaire seize ans auparavant, mais était considéré comme « sain » au moment de la transplantation. La suppression du système immunitaire par les traitements pharmacologiques suite aux greffes a permis un développement des cellules tumorales qui étaient en latence (MacKie, Reid *et al*. 2003). Ces résultats prouvent que le système immunitaire, et plus précisément l'adaptatif, permet le maintien de la phase d'équilibre (Dunn, Old *et al*. 2004).

### 3-3-Echappement

Dans cette phase, les cellules tumorales peu immunogènes, sélectionnées dans la phase d'équilibre, vont se développer et devenir visibles. Cette brèche dans les défenses du système immunitaire ne se produit généralement que lorsque les changements génétiques et épi-

génétiques des cellules tumorales leur confèrent une résistance à leur détection ou à leur élimination par le système immunitaire.

De nombreux travaux ont récemment montré que les tumeurs pouvaient directement ou indirectement inhiber la mise en place d'une réponse anti-tumorale en induisant par exemple le relargage de cytokines immunosuppressives (comme TGF- $\beta$ , le VEGF et IL-10), ou encore via des mécanismes impliquant les lymphocytes T immuno suppressives, comme les LT régulatrices, qui vont mettre en place un microenvironnement immunosuppresseur et induire la production de cytokines, tels que IL-4 et IL-13. Par ailleurs, ces deux dernières cytokines sont responsables de la polarisation des macrophages en macrophages de type M2, favorisant ainsi le développement tumoral. Les cellules cancéreuses peuvent également surexprimer des inhibiteurs de l'apoptose, tel que Bcl-XL, ou encore tuer les LT cytotoxiques en exprimant à leur surface PD-L1 ou encore FasL.

# **Chapitre III**

Le but du traitement d'un cancer est, au mieux, d'obtenir la guérison ou, à défaut, de stopper l'évolution le plus longtemps possible tout en atténuant les symptômes de la maladie. Il existe deux grandes modalités de traitement du cancer : les traitements à visée locorégionale (chirurgie, radiothérapie) et les traitements médicaux systémiques tels que la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie. Ces traitements sont utilisés seuls ou, le plus souvent, en association.

### Une stratégie pluridisciplinaire

La constitution d'une équipe pluridisciplinaire autour du malade permet de lui offrir un traitement adapté faisant le plus souvent appel à des techniques combinées selon des protocoles précis (**Chardot, et al 1995**). C'est la discussion pluridisciplinaire et l'utilisation de toutes les techniques dans un ordre raisonné qui apporte les meilleurs soins au malade. Ainsi les thérapeutiques locales (chirurgie, radiothérapie) peuvent-elles apporter un soulagement au patient en phase palliative et un traitement palliatif (chimiothérapie) avoir un rôle curateur important et être utilisé d'emblée (**Heron JF**).

### 1-La chirurgie

Plusieurs types de chirurgie se distinguent en cancérologie et chacune peut intervenir à un moment donné au cours de l'évolution de la maladie.

Chirurgie diagnostique	• Biopsie, informations sur la tumeur
Chirurgie à visée curative	• Exérèse tumorale +/- exérèse ganglionnaire
Chirurgie de réduction tumorale	• Non curative, réduire le volume tumoral et augmenter la sensibilité
Chirurgie des métastases	• Exérèse des métastases, tumeur primaire contrôlée
Chirurgie prophylactique	• Préventive, cancers héréditaires, lésions pré-cancéreuses
Chirurgie reconstructrice	• Rétablissement fonctionnel, part esthétique
Chirurgie palliative	• Soulager, améliorer la qualité de vie

**Figure 07:** Différents types de chirurgie mis à profit au cours de l'évolution de la maladie (**Institut national du cancer, 2009**).



## 2-La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement systémique essentiellement utilisé pour traiter les cancers généralisés ou d'éventuelles métastases occultes. En effectuant des cures successives, on permet aux cellules souches normales (et aux cellules cancéreuses) de "récupérer". En général, les cellules normales "récupèrent" plus vite que les cellules cancéreuses. Le rythme des cures dépend de la rapidité de récupération et/ou de multiplication tumorale et de la toxicité des drogues (Borg *et al*, 2001).

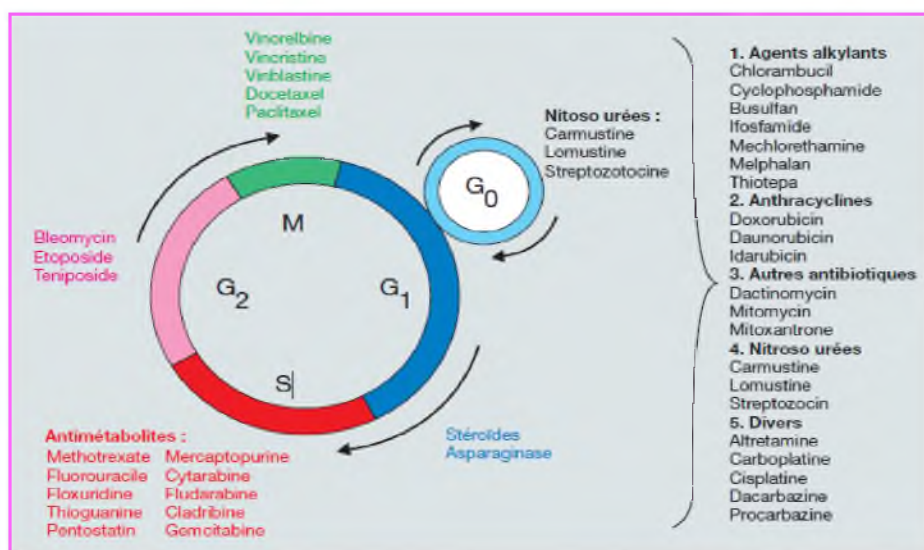
**La chimiothérapie néo-adjuvante :** est administrée dès que le diagnostic de cancer est établi, de manière à agir immédiatement sur les métastases occultes ou mesurables, à faciliter le geste chirurgical sur une tumeur réduite (tumeurs solides) ou à obtenir une rémission complète (leucémies).

**La chimiothérapie adjuvante ou complémentaire :** est administrée après un traitement locorégional, chez les patients porteurs d'un cancer à fort potentiel métastatique, pour traiter les métastases occultes.

### 2-1-Classification cinétique des médicaments anti tumoraux

#### 2-1-1-Dépendance du cycle cellulaire

Les cellules quiescentes sont peu accessibles à la thérapeutique hormis aux radiations ionisantes et aux agents alkylants qui n'ont pas de spécificité d'action, en particulier liée au cycle cellulaire.



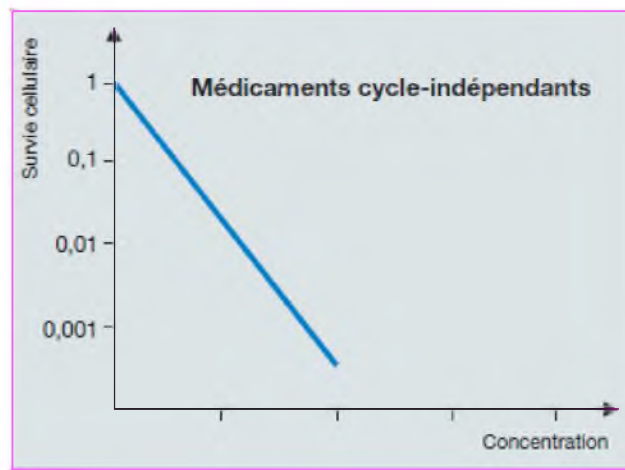
**Figure 08 :** Action des principaux médicaments anti tumoraux en fonction des phases du cycle cellulaire D'après JF Héron.

### 2-1-2-Influence du taux de prolifération

Deux comportements différents sont observés in vitro selon que les cellules sont en phase proliférative ou non. Dans le premier cas, les médicaments anti tumoraux sont très actifs alors que dans le second cas seules certaines drogues paraissent actives (BCNU, CCNU, Melphalan, Streptozotocine). La classification cinétique des médicaments anti tumoraux fait apparaître trois groupes de médicaments : les médicaments cycle-indépendants, les médicaments cycle-dépendants et les drogues phase-dépendantes.

#### 2-1-2-1-Les médicaments cycle-indépendants

Les médicaments cycle-indépendants sont actifs que la cellule soit ou non en phase de prolifération (nitrosourées, Adriamycine ou Doxorubicine) (Brun *et al*, 1998). La courbe de survie cellulaire en fonction de la dose administrée est représentée (figure 09).

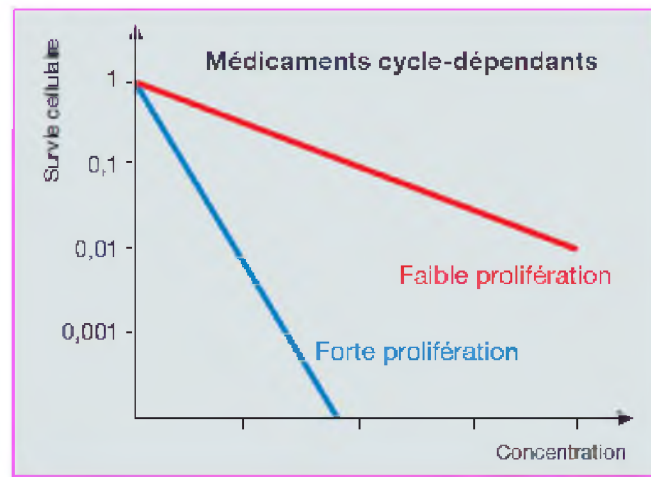


**Figure 09 :** Courbe de survie cellulaire après action de médicaments anti tumoraux cycle-indépendants (coordonnées semi-logarithmiques).

#### 2-1-2-2-Les médicaments cycle-dépendants

Les médicaments cycle-dépendants ne sont actifs que sur les cellules en division, indépendamment de la phase du cycle cellulaire dans laquelle les cellules se trouvent (Brun *et al*, 1998). La courbe effet-dose est représentée (figure 10).



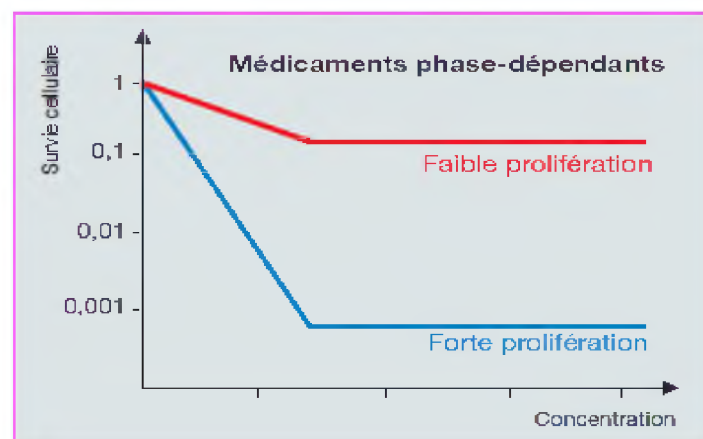


**Figure 10:** Courbe de survie cellulaire après action de médicaments anti tumoraux cycle-dépendants (coordonnées semi-logarithmiques).

### 2-1-2-3-Les médicaments phase-dépendants

Ces médicaments, parce qu'ils agissent sur une enzyme ou un système enzymatique précis, ne sont actifs qu'à certaines phases du cycle cellulaire. Ce sont les anti-métabolites et les poisons du fuseau.

Ces médicaments ont une courbe effet-dose particulière (figure 11) : lors d'une administration en flash, l'effet augmente proportionnellement à la dose jusqu'à l'obtention d'un plateau.



**Figure 11 :** Courbe de survie cellulaire après action de médicaments anti tumoraux phase-dépendants (coordonnées semi-logarithmiques).

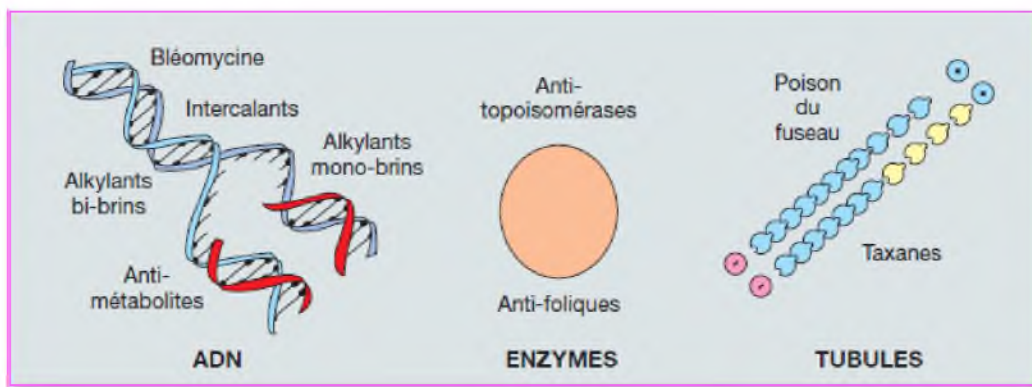
Seule la prolongation ou la répétition de l'administration dans le temps (intérêt des traitements hebdomadaires) permet d'augmenter la cytotoxicité par l'entrée d'autres cellules dans la phase du cycle cellulaire (**Brun et al, 1998**).

### 2-1-3-Synchronisation et recrutement

La synchronisation des effets sur le cycle cellulaire des cytotoxiques a pour but de bloquer spécifiquement les cellules à une phase du cycle cellulaire (généralement la phase G1) par l'administration d'un seul cytotoxique. Les cellules progressent ensuite dans le cycle cellulaire de façon synchrone et deviennent alors beaucoup plus sensibles à l'action d'un second cytotoxique fortement phase-dépendant (généralement phase S-dépendant).

### 2-2-Les cibles médicamenteuses

Trois cibles cellulaires sont actuellement bien connues : il s'agit de l'ADN, des enzymes cellulaires et des microtubules (**Brun et al 1998, Cnhim, 2001**).



**Figure 12** : Les cibles des agents anti tumoraux D'après JF Héron.

#### 2-2-1-L'ADN

L'ADN est la cible privilégiée des alkylants qui créent une liaison covalente entre deux sites chargés négativement. Un second mécanisme d'interaction entre l'ADN et les médicaments cytotoxiques est l'intercalation c'est à dire l'insertion d'une structure annulaire plane entre les deux brins de l'ADN. Un troisième mécanisme consiste en la destruction de l'ADN par la Bléomycine.

#### 2-2-2-Les enzymes cellulaires

Les anti-métabolites agissent comme des inhibiteurs des enzymes clés des voies métaboliques de synthèse des bases puriques et pyrimidiques ou par inhibition de l'ADN polymérase. Ces médicaments sont surtout actifs pendant la phase S.

Les topo-isomérases permettent aux brins d'ADN d'être déroulés ou enroulés pour sa réplication. On en distingue deux formes : la topo-isomérase II, sur laquelle agissent les dérivés des épipodophyllotoxines et probablement d'autres antibiotiques (Adriamycine, Doxorubicine), et la topo-isomérase I, sur laquelle agissent deux nouvelles molécules : l'Irinotecan et le Topotecan (dérivés hémisynthétiques de la camptothécine).

### 2-2-3-Les microtubules

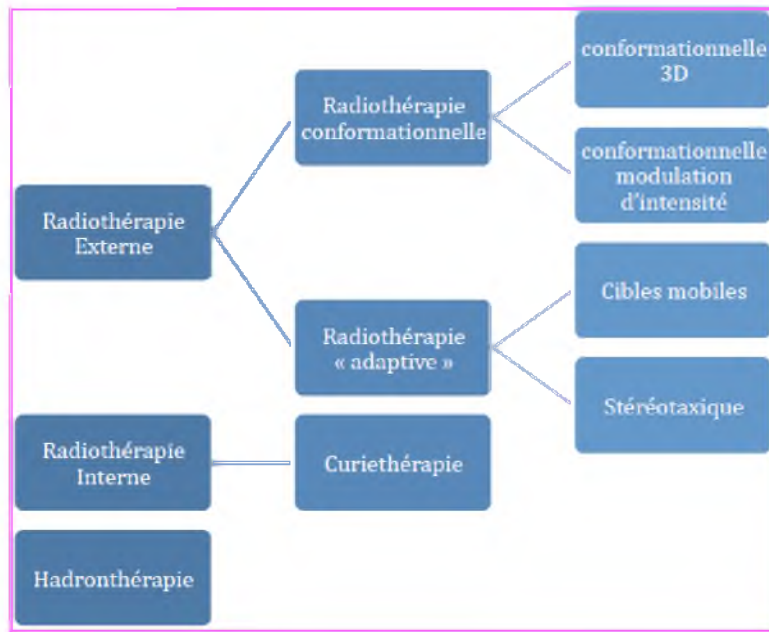
Les alcaloïdes de la pervenche et leurs analogues se lient spécifiquement à certains sites de la tubuline dont ils inhibent l'assemblage en microtubules, empêchant ainsi la formation du fuseau mitotique. Les texanes entraînent la mort cellulaire en renforçant la stabilité des microtubules.

### 2-2-4-Autres cibles potentielles

D'autres cibles potentielles existent, notamment depuis que les mécanismes intimes de la division cellulaire commencent à être mieux connus en particulier les voies de transduction du signal (**Camponé et al, 2003**) : récepteurs, facteurs de croissance, cyclines, voies de signalisation de l'apoptose (**Segal-Bendirdjian et al, 2003**).

## 3-La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement loco régional du cancer qui est mis à profit dans la prise en charge d'un cancer sur deux (figure 13). Elle peut être utilisée seule ou en association avec d'autres techniques telles que la chirurgie ou la chimiothérapie et reste peu mutilante. La radiothérapie peut être curative et participe à la guérison de 40% des cancers, elle peut être aussi palliative afin de diminuer les douleurs ou les symptômes du cancer. Lorsqu'elle est utilisée en pré opératoire elle permet de diminuer la taille d'une tumeur tandis qu'en post opératoire la radiothérapie est utilisée pour détruire les cellules cancéreuses qui ont pu rester après l'intervention. La notion de dose optimale délivrée au niveau de la tumeur est très importante car même si la source du rayonnement est externe, les progrès techniques dans le domaine de la radiothérapie permettent d'irradier avec précision le volume cible et de préserver au mieux les organes à risques avoisinants (**Gérard, 2010**).



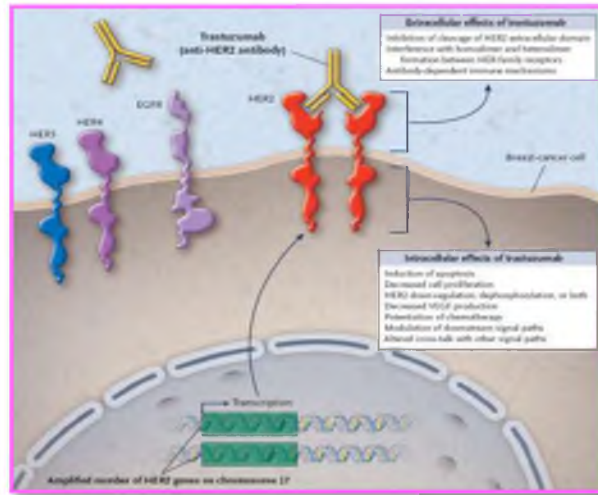
**Figure 13:** Les différents types de radiothérapie utilisés en cancérologie.

Les avantages de l'association chimiothérapie-radiothérapie sont multiples : additivité des effets anti tumoraux sans augmentation de la toxicité, synergie des effets cytotoxiques par l'utilisation de cytotoxiques dits radio sensibilisants et coopération spatiale des deux traitements, locorégional et systémique.

De nombreux agents cytotoxiques ont été employés en association avec la radiothérapie. Seuls quelques cytotoxiques ont un effet synergique reconnu avec la radiothérapie : Cisplatine et dérivés, 5-FU, Etoposide, mitomycine C, hydroxyurée et paclitaxel.

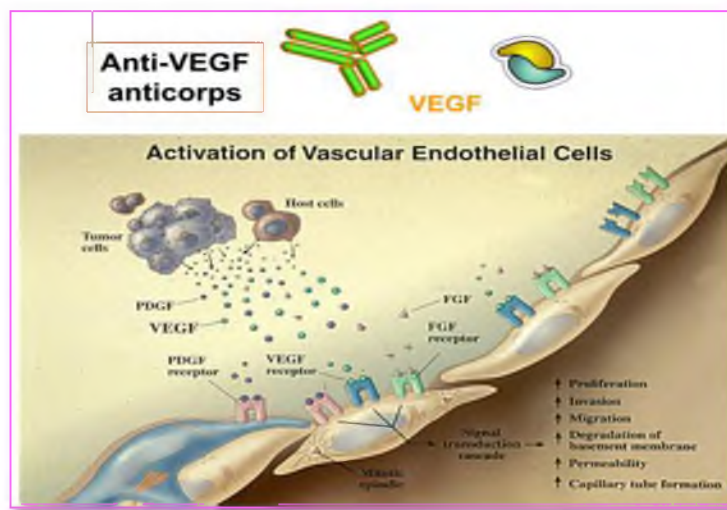
#### 4-L'immunothérapie

L'immunothérapie est une nouvelle approche du traitement des cancers mais reste, à quelques exceptions près (cancer du rein, cancer de la vessie, cancer du sein), du domaine de la recherche (**Jean**, 2005).



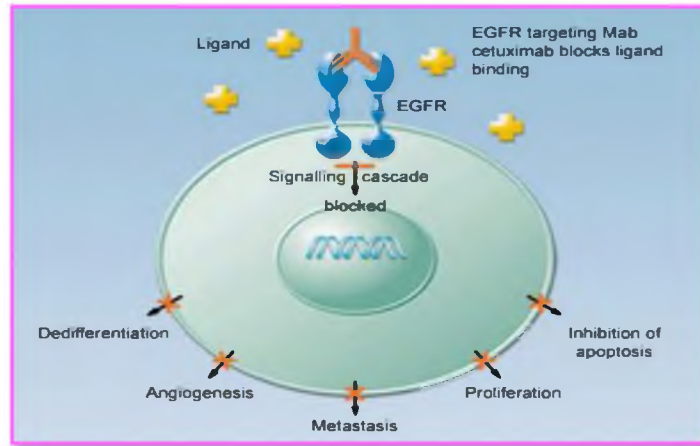
**Figure 14 :** Mode d’action des anticorps Trastuzumab (Lubbe, 2007).

Herceptine® bloque le récepteur HER-2 en le liant, empêchant le passage du signal positif dans la cellule. Il en résulte une diminution de la prolifération cellulaire, du VEGF, plus l’apoptose car la chaîne lourde se lie aux cellules killers de l’immunité (Lubbe, 2007).



**Figure 15 :** Mode d’action des anticorps Bevacizumab. (Lubbe, 2007)

Avastin® est un anticorps dirigé contre le VEGF (qui va le neutraliser et l’empêcher de se lier aux récepteurs du VEGF



**Figure 16 :** Mode d'action des anticorps Cetuximab (Lubbe, 2007).

## 5-L'hormonothérapie

Le but de l'hormonothérapie n'est pas de tuer la cellule cancéreuse mais de créer un environnement non propice à la multiplication cellulaire et de mettre les cellules dans un état quiescent (Theodore, 2004).

### 5-1-Principe

Un certain nombre de cancers touchant les organes sexuels ont une relation directe avec les hormones : cancer du sein, de l'endomètre, de la prostate. Dans le cas d'un cancer du sein, par exemple, la mise en évidence de l'hormono-dépendance par la recherche biochimique ou histologique de récepteurs des œstrogènes ou de la progestérone permet de proposer des traitements par suppression de la stimulation hormonale. Ces traitements remarquablement actifs et habituellement dénués d'effets indésirables graves ont plus une valeur palliative que curative (Johanne, 2002).

# **Matériel et méthodes**



### I-Matériel

#### I-1-Matériel biologique

##### I-1-1-Patients :

Notre travail a été réalisé au sein des établissements de santé publique durant, la période étalée du novembre 2015 à fin avril 2016 sur un total de 130 patients atteint de cancer. Durant cette période, nous avons pu recueillir les données de 80 patients traités au niveau du service d'oncologie – BEKKARIA et 50 patients traités au niveau du Centre Hospitalo-universitaire Constantine.

**Tableau 06 :** Les informations concernant les patients.

	Patients au niveau du BEKKARIA	Patients au niveau du CHUC
Nombre des patients	80	50
Age	25-76 ans	30-65 ans
Sexe	17 Hommes 63 Femmes	11 Hommes 39 Femmes
Période du Traitement	allant de 2014 à janvier 2016	allant d'octobre 2013 à janvier 2016

Les analyses hématologiques (FNS) et biochimiques (urée, créatinine, bilirubine, transaminases, LDH, PAL, acide urique et l'albumine) des patients ont été effectuées au sein du laboratoire d'analyses médicales de l'Etablissement Publiques Hospitalière BOUGUERRA BOULAARES –BKARIA, pour les 80 patients et au sein du laboratoire d'analyse du CHUC, pour les 50 patients du même établissement respectifs. Le dosage des nitrites ainsi que celui de MDA ont été réalisés au niveau du laboratoire de Biochimie au sein du département de Biologie à l'université de Tébessa incluant seulement 30 patients cancéreux. Les résultats des patients ont été comparés à ceux d'un groupe de personnes saines (30 témoins).

Durant la période de notre stage à l'hôpital, deux prises de sang ont été réalisées, l'une sur tubes EDTA afin de réaliser l'hémogramme et l'autre sur tubes secs pour réaliser les dosages biochimiques.



## Matériel et méthodes

Afin de compléter notre travail pour le suivi de la variation des différents paramètres tout au long de la thérapie des patients, nous avons réalisé une étude rétrospective en étudiant les dossiers des patients.

Le dosage des différents paramètres a été effectué à l'aide de matériel composé d'une centrifugeuse Presvac DCS -16 RTV au sein de l'université Tébessa et d'un automate mindryBC.5300 au niveau du l'EPH de BOUGURRA BOULAARES de BEKKARIA et du CHUC.

### **I-1-2-Les réactifs:**

Les kits BIOMAGHREBS sont utilisés. (Voire annexes)

## **II-Méthodes.**

### **II-1-Prélèvements**

Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur tubes secs et sur tubes avec anticoagulant (EDTA) pour la numération de formule sanguine ou hémogramme. Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise.

Après coagulation, le sang prélevé sur tubes secs est centrifugé à 3000 tours / min pendant 10 minutes à température ambiante. Le sérum récupéré est utilisé pour les dosages biochimiques.

### **II-2-Méthodes analytiques**

Les examens biochimiques ont été réalisés en utilisant des kits de commerce prêts l'emploi (des kits BIOMAGHREBS sont utilisés) pour les dosages du l'urée, de la créatinine, de la lactate-déshydrogénase, de la phosphatase alcaline, des transaminases, de l'acide urique, d'albumine, de la bilirubine totale et directe. Tous les dosages sont effectués selon les fiches techniques des kits utilisés BIOMAGHREBS (voir annexes).

### II-3- Analyses des marqueurs de l'inflammation

#### II-3-1-Hémogramme :

L'hémogramme est aussi appelé numération formule sanguine. Le premier terme est le plus approprié à l'analyse réalisée, car les deux versants quantitatifs et qualitatifs de l'étude sont inclus dans la terminologie « hémogramme ». L'hémogramme est de plus en plus réalisé par des automates. L'hémogramme permet de mesurer le nombre absolu de cellules contenues par unité de volume de sang.

##### II-3-1-1-Analyses quantitatives de globules rouges

Pour les mesures quantitatives sur les globules rouges et leur contenu, la quantité de globules rouges présente dans un échantillon de sang peut être appréciée par trois mesures; celle du nombre de globules rouges, celle de l'hématocrite et celle du taux d'hémoglobine.

##### II-3-1-2-Numération quantitative des globules blancs

Les globules blancs ou leucocytes sont des cellules mobiles possédant tous des organites fondamentaux des cellules animales et qui jouent le rôle de défense de l'organisme. Le comptage des globules blancs est fait sur le même prélèvement que les globules rouges et par le même appareil.

##### II-3-1-3-Numération quantitative des plaquettes

Ce sont des petites cellules de 2 à 4  $\mu\text{m}$  de diamètre anucléées dans les quelle sont distingué seulement quelques granulations colorées. Les plaquettes sont les principaux acteurs de l'hémostase primaire. Les compteurs électroniques les plus perfectionnés assurent simultanément sur le même prélèvement des comptes de globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.

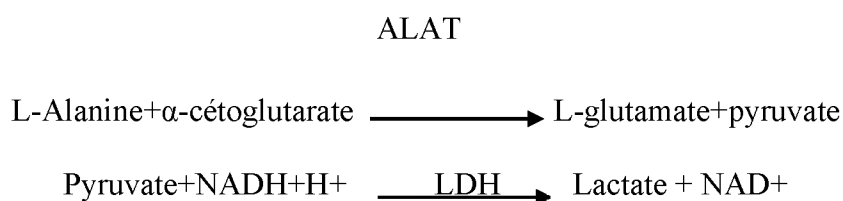
### II-3-2-Analyses des paramètres biochimiques de la fonction hépatique

#### II-3-2-1-Les transaminases hépatiques :

Les transaminases permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide  $\alpha$ -cétonique. L'acide aminé est alors transformé en acide cétonique correspondant et l'acide  $\alpha$ cétonique en acide aminé. Les deux principales réactions de transamination sont catalysées par les (TGO) et (TGP). La détermination des activités enzymatiques des transaminases se fait au niveau sérique. L'enzyme transaminase

## Matériel et méthodes

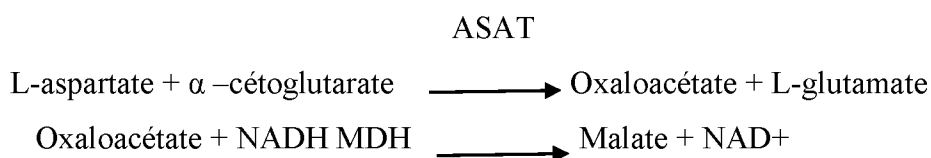
catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate (pour la TGO) ou de l'alanine (pour la TGP) vers l'oxaloglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate (pour la TGO) ou du pyruvate (pour la TGP). TGO est dosée à la cour d'une réaction dont l'ALAT catalyse le transfert d'un groupe amine de L'alanine en  $\alpha$ -cétoglutarate afin de former du L-glutamate et du pyruvate. Le LDH catalyse la conversion du pyruvate en lactate. En même temps, la NADH est oxydée en NAD<sup>+</sup>, tel qu'illustré dans le plan de réaction suivant:



Le taux de variation de la différence d'absorbance entre 340 nm et 405 nm est causé par la conversion de NADH en NAD<sup>+</sup> et est directement proportionnel à la quantité d'ALAT présente dans l'échantillon.

Le test de ASAT se base sur la méthode de dosage de Karmen (**Karmen**, 1955), telle que modifiée par Bergmeyer (**Bergmer**, 1977). La méthode de Référence de la Fédération internationale de chimie clinique (FICC) utilise la technique Karmen /Bergmeyer de couplage de MDH et NADH dans la détection de l'ASAT dans le sérum. Le LDH est ajouté à la réaction dans le but de réduire l'interférence causée par le pyruvate endogène.

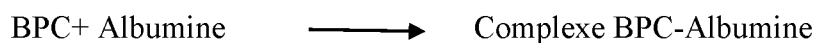
L'ASAT catalyse la réaction de L-aspartate et  $\alpha$ -cétoglutarate en oxalate et L-glutamate. L'oxaloacétate est converti en malate et en NADH est oxydée en NAD<sup>+</sup> par le catalyste MDH.



Le taux de variation d'absorbance à 340 nm/405 nm causé par la conversion de NADH en NAD<sup>+</sup> est directement proportionnel à la quantité de l'ASAT présente dans l'échantillon.

### II-3-2-2-L'albumine :

Elle représente plus de la moitié des protéines de l'organisme. Les procédures Piccolo Abaxis basées sur les techniques de fixation de colorant sont les plus utilisées pour mesurer l'albumine. Le BCG est la méthode de fixation de colorant la plus utilisée mais elle risque de surestimer la concentration d'albumine, surtout à l'extrémité inférieure de la gamme normale. Le BCP est le plus spécifique des colorants utilisés. Le BCP, lorsque lié à l'albumine, vire du jaune au bleu. L'absorbance maximale varie en fonction du changement de couleur.



PH acide

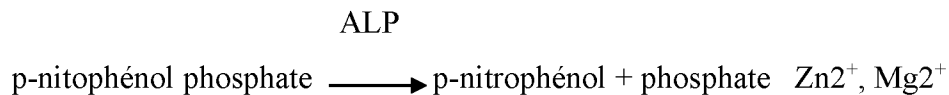
L'albumine liée est proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'échantillon. Il s'agit d'une réaction en point final mesurée comme étant la différence d'absorbance entre 600 nm et 550 nm.

### II-3-2-3-Les Phosphatases alcalines :

Les phosphatases alcalines sont des enzymes présentes pratiquement dans tout l'organisme surtout dans le foie et les os.

La détermination cinétique de l'activité phosphatase alcaline selon la méthode de référence utilisée par l'American Association for Clinical Chemistry (AACC) (Tietz NW, 1983) utilise la p-NPP en tant que substrat et tampon à ions métalliques.

La procédure Piccolo est une modification des méthodes AACC et IFCC (Bowers GN Jr, 1979). La phosphatase alcaline hydrolyse la p-NPP dans un tampon à ions métalliques et forme le p-nitrophénol et phosphate.

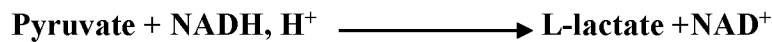


La quantité d'ALP dans l'échantillon est proportionnelle au taux d'augmentation de la différence d'absorbance entre 405 nm et 500 nm.

#### II-3-2-4-La lactate déshydrogénase :

LDH est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres .On la retrouve dans les cellules des différents organes et tissus : rein, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, poumons.

La détermination de l'activité LDH est cinétique .Le schéma réactionnel est le suivante :

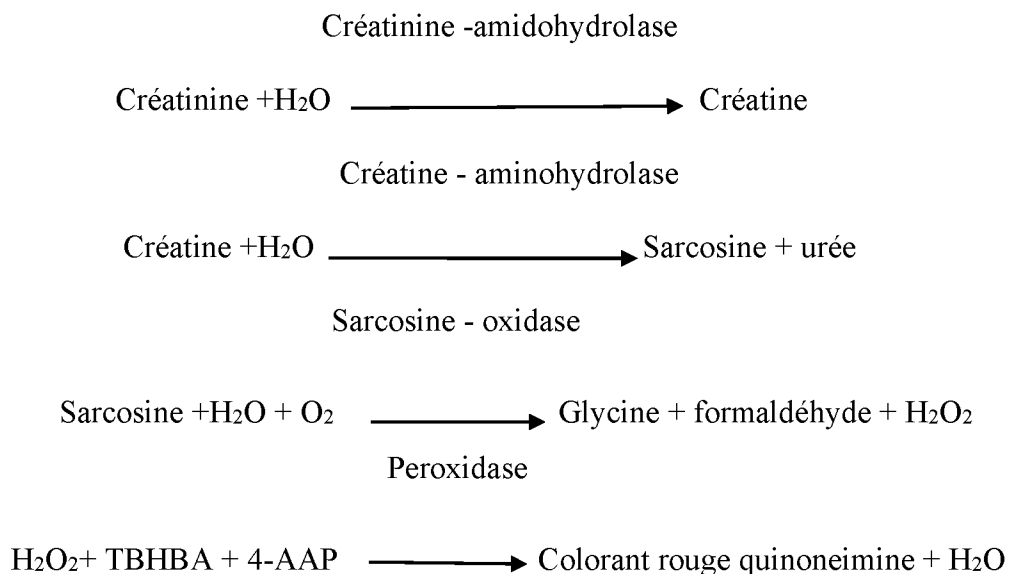


Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité lactate déshydrogénase dans l'échantillon.

#### II-3-3-Analyses des paramètres biochimiques de la fonction rénale

##### II-3-3-1-La Créatinine :

La créatinine dans l'organisme provient de la dégradation de la créatine qui est d'une part contenue dans l'alimentation d'autre part produite par l'organisme (principalement localisée dans les muscles).



Deux cuvettes sont utilisées pour déterminer la concentration de créatinine dans l'échantillon. La créatine endogène est mesurée dans la réaction de blanc, qui est

## Matériel et méthodes

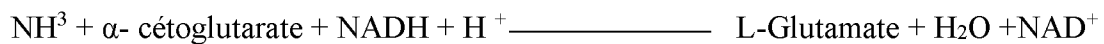
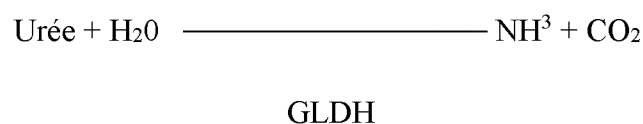
soustraite de la combinaison de la créatine endogène et de la créatine formée à partir des réactions enzymatiques dans la cuvette d'essai. Lorsque la créatine endogène est éliminée des calculs, la concentration de créatinine est proportionnelle à l'intensité de la couleur rouge produite. La réaction au point final est mesurée comme étant la différence d'absorbance entre 550 nm et 630 nm.

### II-3-3-2-L'urée :

Le dosage de l'urée est l'un des dosages les plus fréquemment effectués. Il permet en une première approximation de rechercher une insuffisance rénale avec le dosage concomitant de la créatinine. Mais il existe des interférences avec l'anabolisme ou le catabolisme du patient.

. Toute fois les procédures de Berthelot catalysées sont imprévisibles lors de la mesure de l'ammoniac.

Les réactions enzymatiques couplées sont rapides, ont une haute spécificité à l'ammoniac et sont couramment utilisées. Une de ces réactions a été proposée comme méthode de référence admissible. Dans la réaction enzymique couplée, l'uréase hydrolyse l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone. Lors de la combinaison d'ammoniac et de 2-oxoglutarate ainsi que de NADH réduite, l'enzyme GLDH oxyde la NADH en NAD<sup>+</sup>.



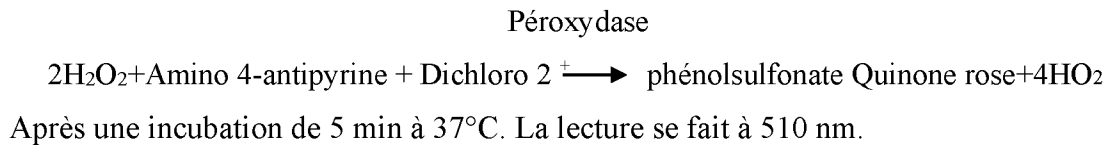
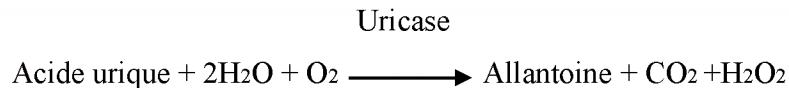
### II-3-4-Détermination de la défense antioxydant

#### II-3-4-1-Le dosage de l'acide urique :

L'acide urique est le produit final du métabolite des purines en provenance du renouvellement des acides nucléiques des cellules mortes. Une autre partie provient de l'alimentation ou de la synthèse dans l'organisme, essentiellement dans le foie.

La détermination du taux d'acide urique se fait par un test colorimétrique Uricase- PAP selon les réactions suivantes :

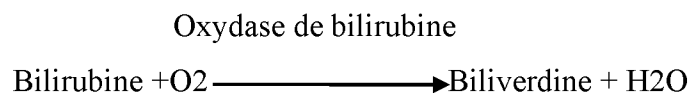
## Matériel et méthodes



### II-3-4-2-La bilirubine totale :

La bilirubine est une substance normalement présente dans l'organisme. Elle provient de la dégradation de l'hémoglobine (bilirubine libre).

Typiquement, les niveaux de bilirubine totale ont été mesurés par des tests utilisant l'acide sulfanilique diazoté. Une nouvelle méthode plus spécifique qui utilise l'enzyme bilirubine oxydase a été développée. En plus de l'utilisation du test plus dans l'analyseur Piccolo, l'échantillon pouvant être testé immédiatement après avoir été prélevé spécifiquement de la bilirubine totale, la photo dégradation du mélange à analyser est minimisée. Dans la procédure enzymatique, la bilirubine est oxydée par l'oxydase de bilirubine.



La bilirubine est quantifiée comme étant la différence d'absorbance entre 467nm et 550nm. La quantité de bilirubine dans l'échantillon est proportionnelle à la différence entre les mesures de l'absorbance initiale et finale.

### II-3-4-3-La bilirubine directe :

On a mélange dans un tube sec 100 µl de R2 avec 50 µl R3. Après, on rejette 50 µl de ce mélange puis on ajoute 50 µl de sérum. Nous avons mis le mélange dans l'incubation pendant cinq minutes à 37°C puis on mesure l'absorbance de l'étalon et de l'échantillon à 555 nm.

### II-3-5-Détermination de l'attaque radicalaire

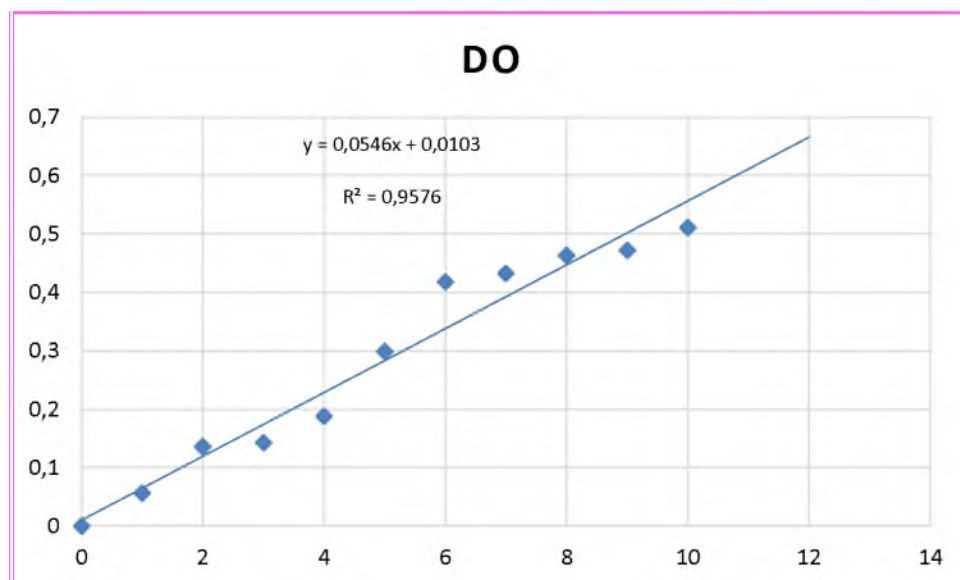
#### II-3-5-1-Dosage de MDA :

Pendant de nombreuses années, la détermination de la MDA par l'acide thiobarbiturique (TBARS méthode) a été utilisée pour évaluer in vivo la présence d'une peroxydation lipidique.

A 0.5 ml de sérum nous avons additionné 0.5 ml de TCA 20% et 1 ml TBA 0.67 %. Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 10 minutes, refroidi puis centrifuger pendant 10 minutes à 3000 tours/min, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 530 nm. La quantité du MDA dans l'échantillon du sérum est exprimée par  $\mu\text{mol}$ . Elle est obtenue en appliquant la loi de Beer Lambert  $A = C.L.\epsilon$ .

#### II-3-5-2-Dosage de nitrites résiduels :

Pour doser les nitrites on a mélangé 100  $\mu\text{l}$  d'échantillon avec de mélange de Griess (50  $\mu\text{l}$  Griess A, 50  $\mu\text{l}$  Griess B). Ensuite, on ajoute 800  $\mu\text{l}$  d'eau distillée. Après 10 mn d'incubation à température ambiante, les tubes sont centrifugés pendant 10 min à 5000 rpm et l'intensité de la coloration est lue à 543 nm. Les différentes concentrations en nitrites ont été extrapolées à partir du courbe étalon.



**Figure 17 :** Courbe d'étalonnage des nitrites.



### Analyse statistique.

Pour la comparaison, les résultats sont représentés sous forme de  $\pm$  écart-type, et sont analysés statistiquement à l'aide du test de l'ANOVA I pour tous les paramètres et du test de **Student** pour l'MDA et les nitrites, grâce aux logiciels, PRISM 06 et le MINITAB avec une valeur de  $\alpha = 0.05$ .



**Résultats**

## Les résultats

### I-Les marqueurs tumoraux sériques

#### I-1-Taux du CA15.3 chez les sujets atteint le cancer du sein :

Les résultats obtenus montrent clairement la diminution du taux de CA15.3 en fonction des cures de la thérapie (Tableau 07).

**Tableau 07 :** Taux des CA15-3 chez les patients cancéreux.

	Moyenne de 1 <sup>ère</sup> séance	Moyenne de 2 <sup>ème</sup> séance	Moyenne de 3 <sup>ème</sup> séance
CA15-3	193.74	124.14	76.80

#### I-2-Taux du CA19.9 chez les sujets atteint le cancer du foie :

Les résultats obtenus montrent clairement la diminution du taux de CA19.9 en fonction des cures de la thérapie (Tableau 08).

**Tableau 08 :** Taux des CA19-9 chez les patients cancéreux.

	Moyenne de 1 <sup>ère</sup> séance	Moyenne de 2 <sup>ème</sup> séance	Moyenne de 3 <sup>ème</sup> séance
CA19-9	263.84	194.95	127.17

#### I-3-Taux du PSA chez les sujets atteint le cancer de la prostate :

Les résultats obtenus montrent clairement la diminution du taux de PSA en fonction des cures de la thérapie (Tableau 09).

**Tableau 09 :** Taux des PSA chez les patients cancéreux.

	Moyenne de 1 <sup>ère</sup> séance	Moyenne de 2 <sup>ème</sup> séance	Moyenne de 3 <sup>ème</sup> séance
PSA	274.75	201.85	135

## Les résultats

Les résultats du dosage des marqueurs tumoraux montrent l'efficacité de la thérapie chez les patients atteints le cancer. La diminution des taux de ces marqueurs signifie la diminution de la masse tumorale.

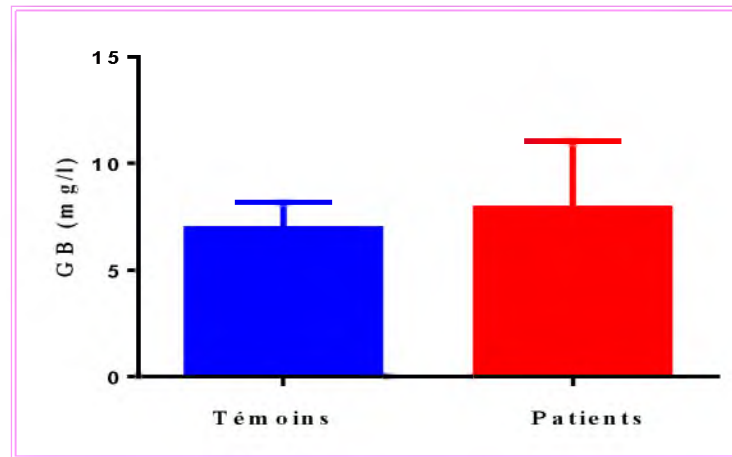
### II-Variation des paramètres hématologiques et biochimiques sériques.

#### II-1-Bilan biologique des patients atteints de cancer.

##### II-1-1-Les résultats hématologiques.

##### II-1-1-1- Taux des globules blancs.

La comparaison des taux des globules blancs entre les témoins et les sujets atteints le cancer a montré une hausse du nombre de globules blancs en faveur des cancéreux. Néanmoins, cette différence reste statistiquement non significative ( $P=0.1177$ ) (figure 18).

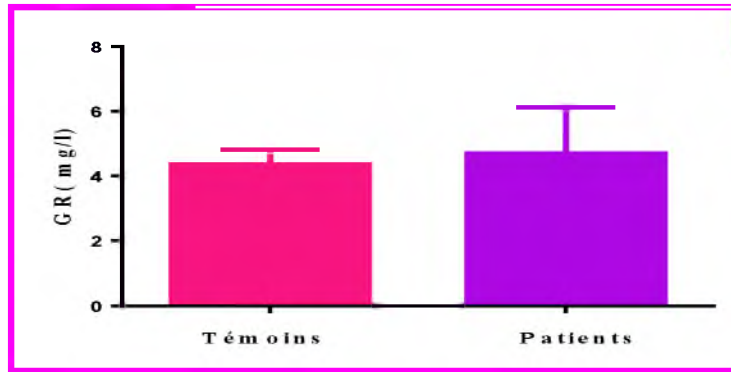


**Figure 18:** Taux des globules blancs chez les témoins et les patients cancéreux.

##### II-1-1-2-Taux des globules rouges

Les résultats obtenus montrent une légère augmentation dans le taux des globules rouges chez les patients cancéreux par rapport aux témoins mais statistiquement non significatif ( $P=0.2295$ ) (figure 19).

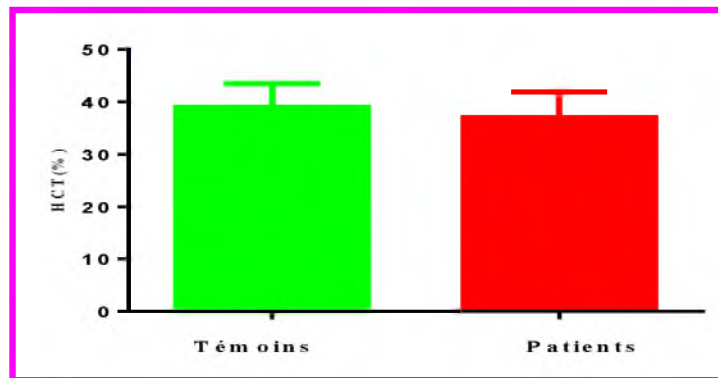
## Les résultats



**Figure 19 :** Taux des globules rouges chez des sujets sain et des patients cancéreux.

### II-1-1-3-Hématocrite

Les résultats obtenus n'ont pas montré de différence significative ( $P=0.1262$ ) dans le taux des hématocrites chez les patients cancéreux par rapport aux témoins (figure 20).

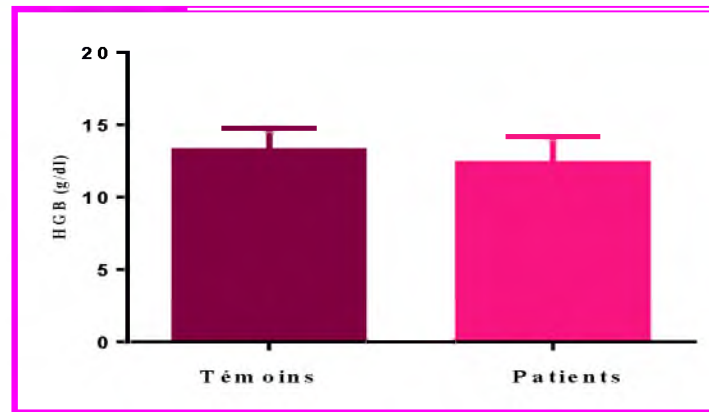


**Figure 20 :** Taux de l'hématocrite chez des sujets sains et des patients cancéreux.

### II-1-1-4-Taux d'hémoglobine.

Les résultats hématologiques concernant les taux d'hémoglobine montrent une diminution statistiquement significative ( $P=0.0486$ ) chez les patients cancéreux par rapport aux témoins (figure 21).

## Les résultats



**Figure 21** : Taux de l'hémoglobine chez des sujets sains et les patients cancéreux.

L'analyse des taux d'hémoglobine chez les patients atteints de cancer à travers le temps nous a permis d'évaluer le pourcentage des patients anémiques et son évolution. Pour cela, nous avons calculé le pourcentage de patients ayant une hémoglobine inférieure à 12 (Schneider, 2005). Cette analyse a montré que l'anémie augmentait au fur et à mesure avec le temps et la thérapie (Tableau 10).

**Tableau 10** : Evolution de l'anémie chez les patients atteints le cancer.

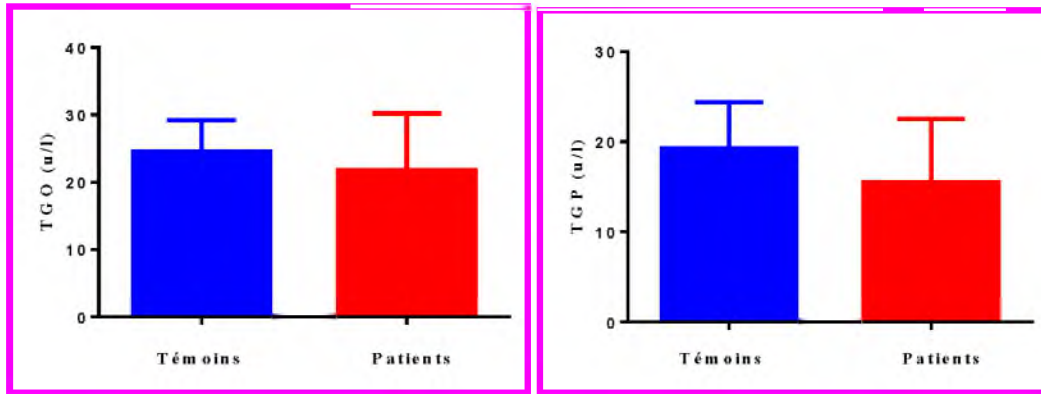
Les séances	1	2	3	4
Le pourcentage de l'anémie	19.23 %	25.38 %	30 %	32.3 %

### II-1-2-Les paramètres biochimiques sériques.

#### II-1-2-1-Le taux des transaminases.

Nos résultats ont montré que la pathologie cancéreuse influence l'activité enzymatique des transaminases. Cette activité aurait une tendance à baisser de manière statistiquement non significative pour le TGO ( $P=0.1354$ ) (figure 22) et de manière statistiquement significative pour le TGP ( $P=0.0208$ ) (figure22) par rapport aux témoins.

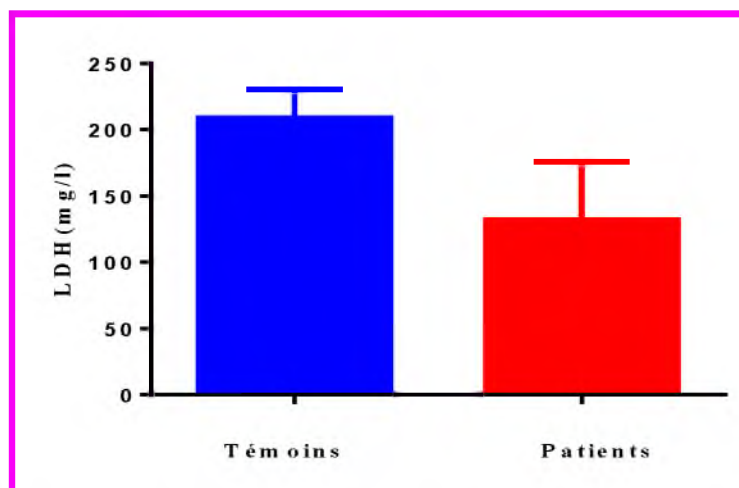
## Les résultats



**Figure 22 :** Taux des transaminases chez les témoins et les patients cancéreux.

### II-1-2-2-Taux du lactate déshydrogénase.

Nos résultats montrent que la pathologie cancéreuse influence sur le taux du lactate déshydrogénase dont le taux est diminué de manière significative chez les sujets atteints de cancer par rapport aux sujets sains ( $P < 0.0001$ ) (figure 23).

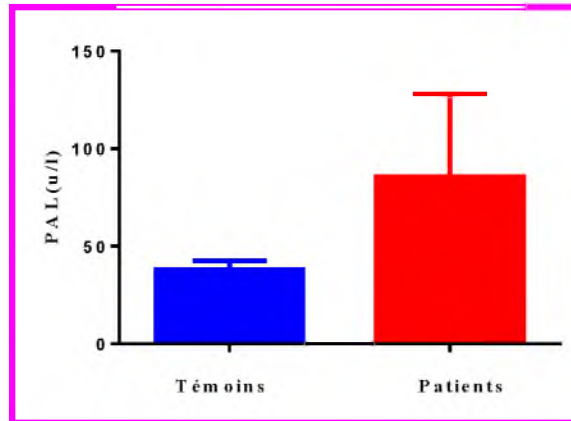


**Figure 23 :** Taux du lactate déshydrogénase chez les sujets sains et les sujets atteints le cancer.

### II-1-2-3-Taux de la phosphatase alcaline.

Nos résultats ont montré que la pathologie cancéreuse influence sur le taux de la phosphatase alcaline où il est nettement plus élevé avec une différence significative de  $P < 0.0001$  par rapport aux témoins (figure 24).

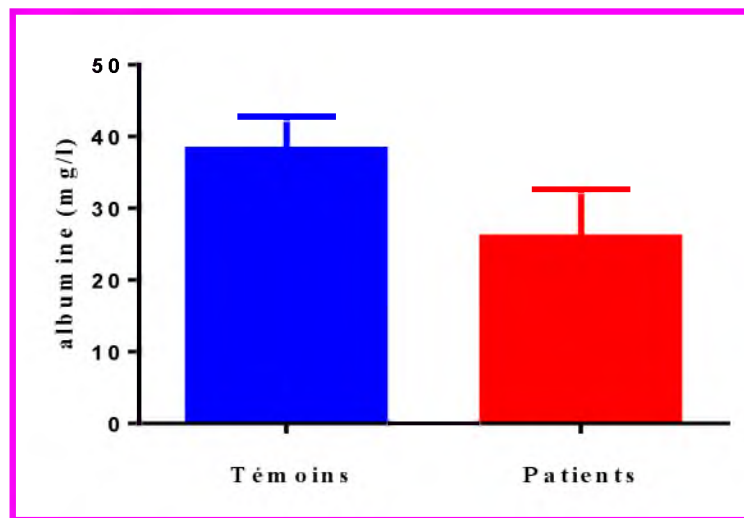
## Les résultats



**Figure 24 :** Taux de la phosphatase alcaline chez les sujets sains et les sujets cancéreux.

### II-1-2-4-Taux d'albumine.

Les résultats du dosage de l'albumine a montré une diminution significative ( $P < 0.0001$ ) des taux chez les patients cancéreux avant la thérapie par rapport aux témoins sains (figure 25).



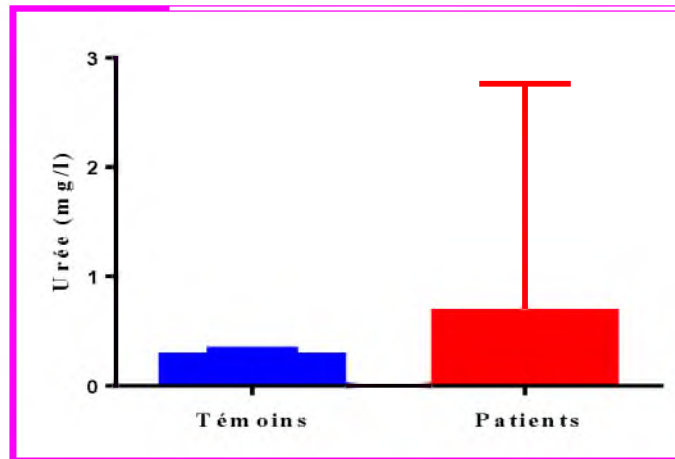
**Figure 25 :** Taux de l'albumine chez les sujets sains et sujets cancéreux.

### II-1-2-5-Taux d'urée

Les résultats du dosage de l'urée ont montré une augmentation non significative ( $P = 0.2996$ ) des taux de l'urée chez les patients atteints le cancer avant traitement en comparaison avec ceux des témoins (figure 26).



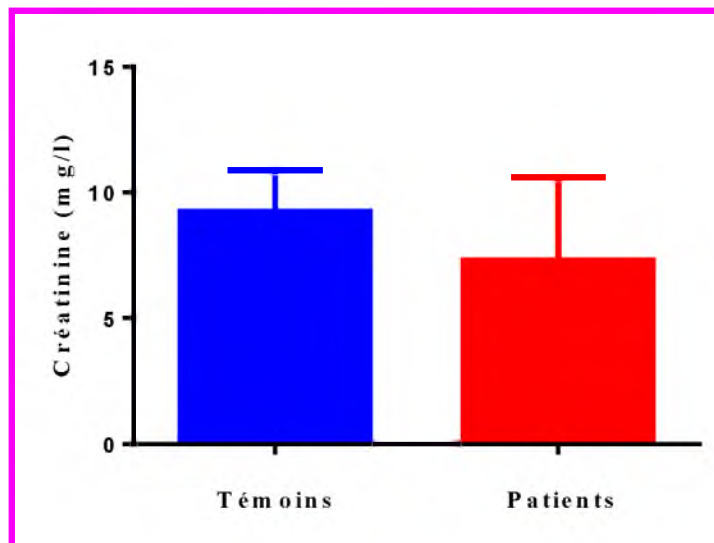
## Les résultats



**Figure 26 :** Taux de l'urée chez les sujets sains et sujets cancéreux.

### II-1-2-6-Taux de la créatinine

Une diminution significative ( $P=0,0065$ ) du taux de la créatinine a été montrée chez les patients cancéreux avant d'être sous traitements par rapport à ceux des témoins (figure 27).

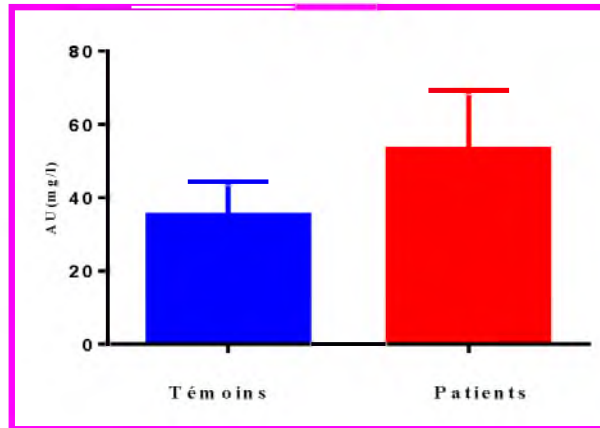


**Figure 27 :** Taux de la créatinine chez les sujets sains et sujets cancéreux.

### II-1-2-7-Taux d'acide urique.

Le dosage de l'acide urique a montré que son taux a haussé de manière significative chez les patients ( $P<0.0001$ ) en comparaison avec ceux des témoins (figure 28).

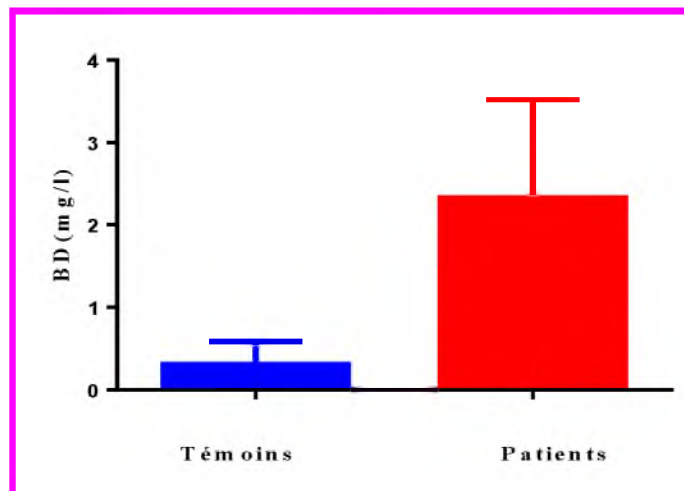
## Les résultats



**Figure 28 :** Taux de l'acide urique chez les sujets sain et sujets cancéreux.

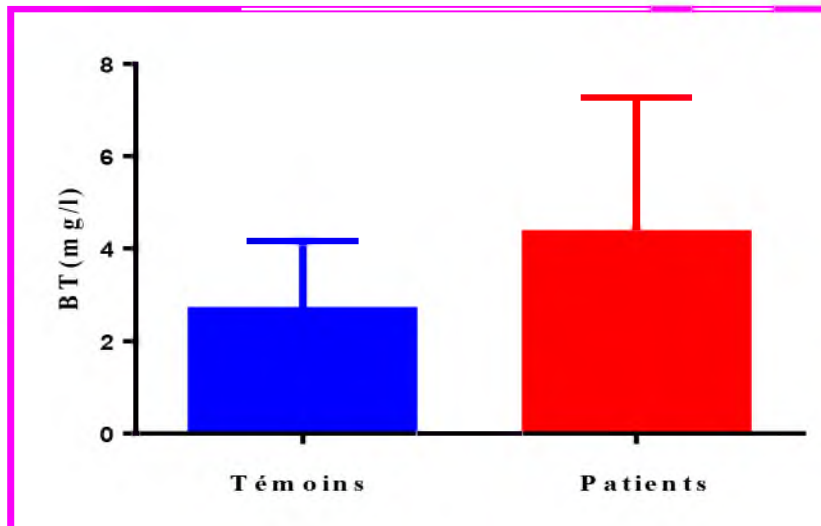
### II-1-2-8-Taux du Bilirubine directe et bilirubine totale.

Nos résultats de dosage de la bilirubine directe ainsi que de la bilirubine totale ont montré une augmentation hautement significative par rapport aux témoins avec ( $P < 0.0001$  et  $P = 0.0101$  respectivement) (figure 29, figure 30).



**Figure 29 :** Taux de la bilirubine chez les sujets sain se des sujets atteints le cancer.

## Les résultats



**Figure 30 :** Taux de la bilirubine chez les sujets sains et des sujets atteints le cancer.

## Les résultats

### II-2-Variation des paramètres biochimiques sériques au cours du traitement.

#### II-2-1-Mesure de l'activité enzymatique de la transaminase TGO :

L'activité enzymatique de la TGO chez les patients cancéreux traités ne montrent pas de différence statistique ( $P= 0,4416$ ) par rapport au témoin. Toutefois, nous avons observés des fluctuations importante au cours de la deuxième séance de cure avec une tendance vers la hausse (figure 31).

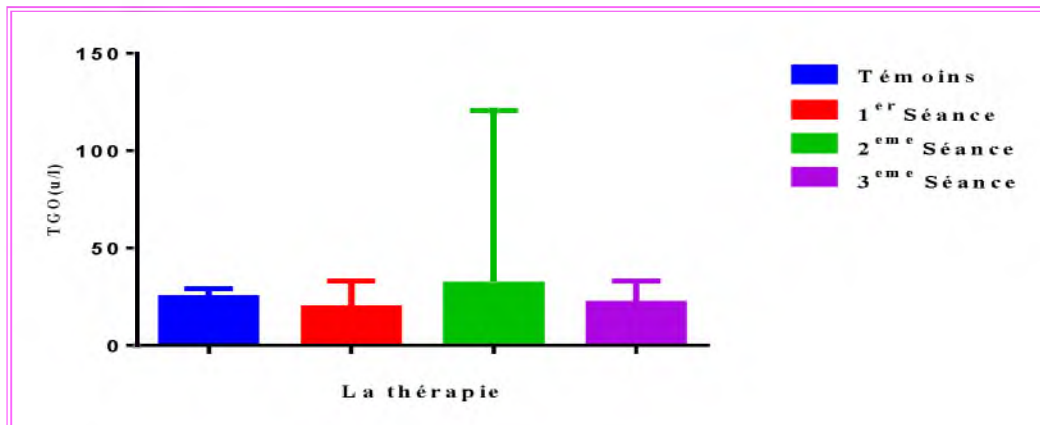


Figure 31 : Taux de la TGO au cours du traitement des patients.

#### II-2-2-Mesure de l'activité enzymatique de la transaminase TGP :

Nos résultats montrent une différence hautement significative ( $P= 0,0006$ ) chez les patients cancéreux dans l'activité enzymatique de la TGP au cours les différents traitements anti-tumoraux appliqués sur les patients concernés : la chimiothérapie néo-adjudante et celle adjudante (figure 32).

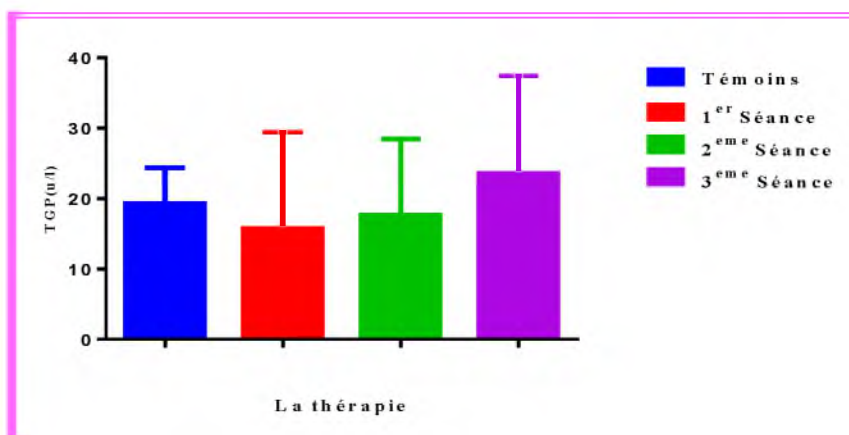
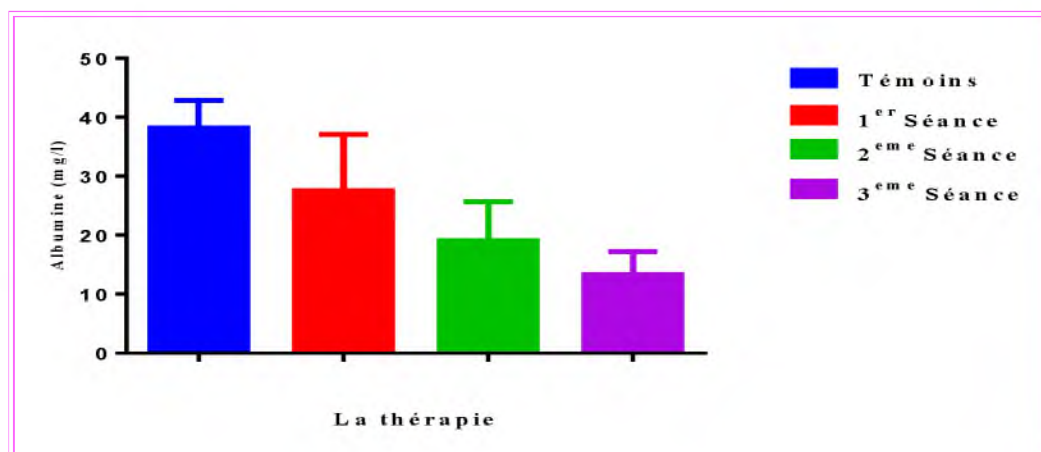


Figure 32 : Taux de la TGP au cours du traitement des patients.

## Les résultats

### II-2-3-Dosage d'albumine :

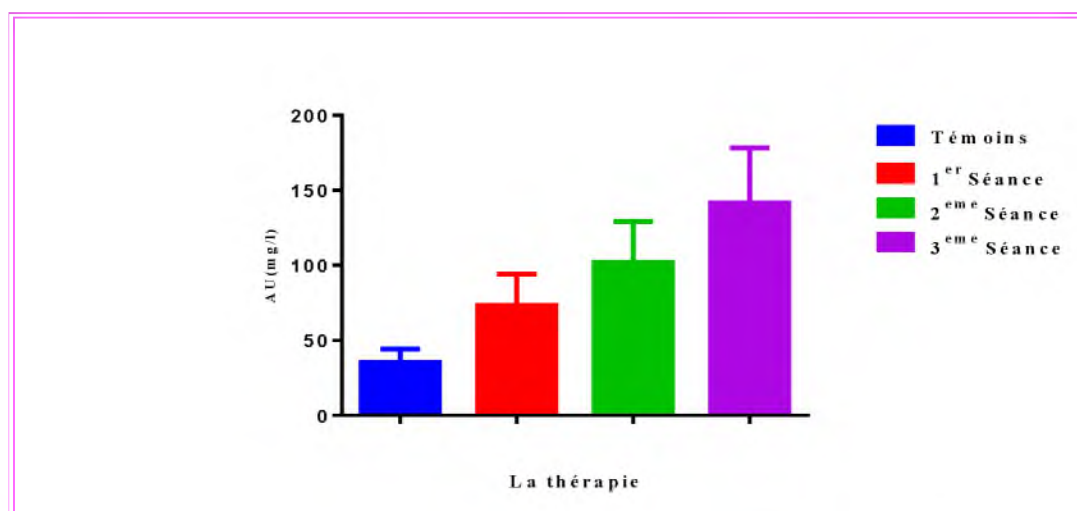
Les résultats du dosage de l'albumine chez les patients traités ont montré une diminution significative ( $P < 0,0001$ ). Cette hypoalbuminémie est retrouvée quel que soit le traitement appliqué (figure 33).



**Figure 33 :** Taux de l'albumine au cours du traitement des patients.

### II-2-4-Dosage de l'acide urique :

Les résultats de dosage de l'acide urique chez les patients cancéreux traités montrent une augmentation significative ( $P < 0,0001$ ) de ce paramètre. De plus, cette augmentation est continue à travers le temps (figure 34).

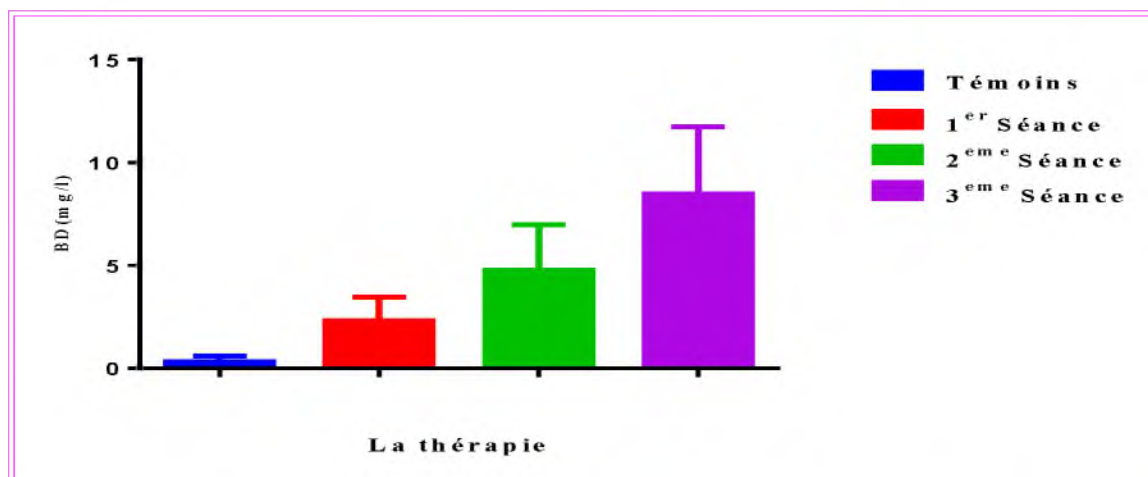


**Figure 34 :** Taux d'acide urique au cours du traitement des patients.

## Les résultats

### II-2-5-Dosage de la bilirubine directe :

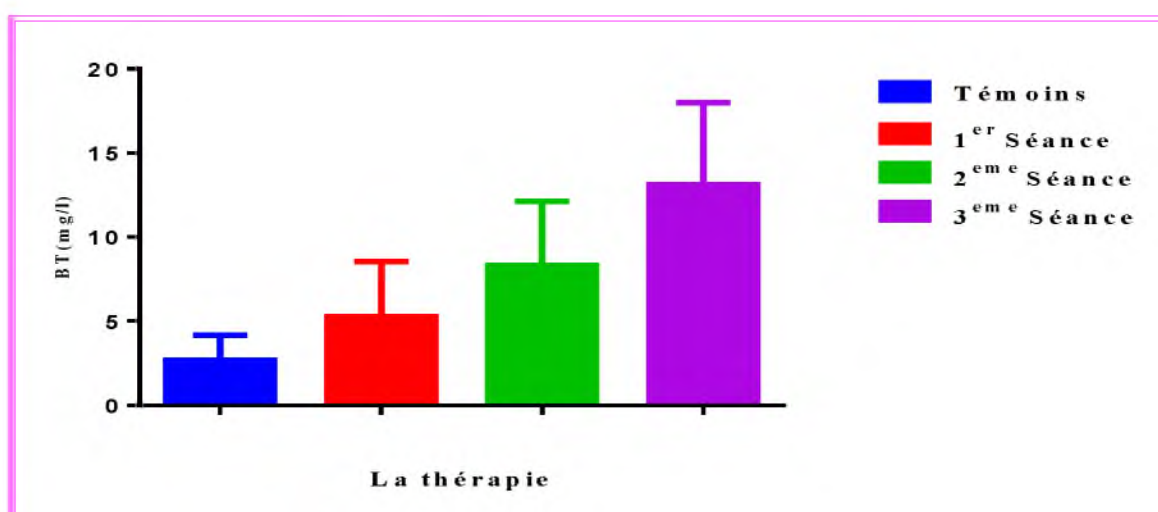
Le dosage de la bilirubine directe chez les patients atteints le cancer, soit traité par la chimiothérapie seule ou par une association thérapeutique systémique-locorégionale, indique une évolution croissante très significative ( $P < 0,0001$ ) (figure 35).



**Figure 35 :** Taux de la bilirubine directe au cours du traitement des patients.

### II-2-6-Le dosage de la bilirubine totale :

Le dosage de la bilirubine totale chez les patients cancéreux montre une augmentation hautement significative ( $P < 0,0001$ ) continue, soit chaque 21 jour pour la chimiothérapie, soit chaque jour pour la radiothérapie avec 25 séances pour les patients traités au niveau du CHUC (figure 36).

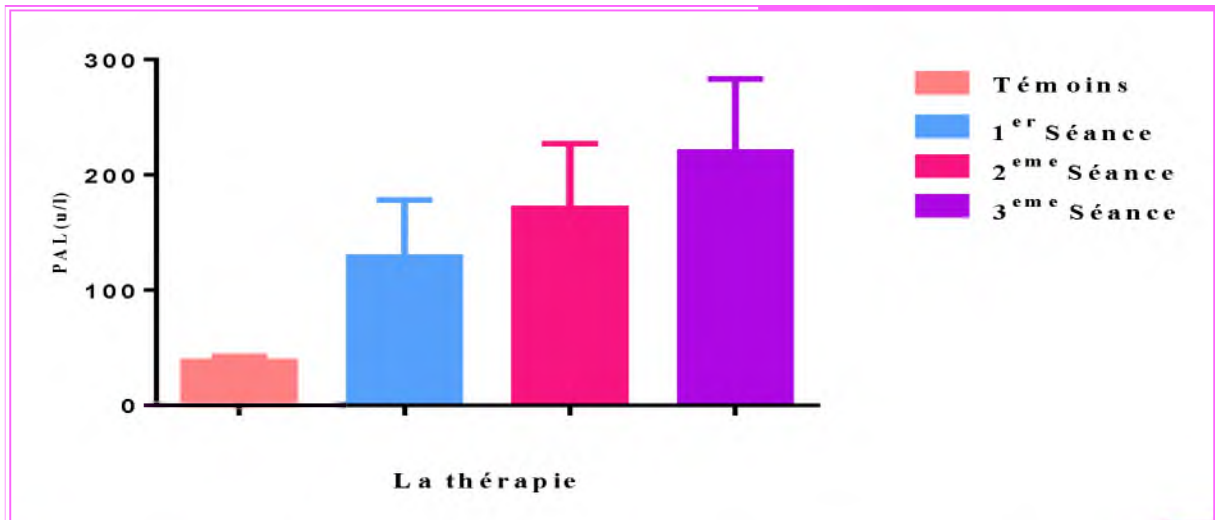


**Figure 36 :** Taux de la bilirubine totale au cours du traitement des patients.

## Les résultats

### II-2-7-Le dosage de la phosphatase alcaline :

Le dosage montre que le taux des phosphatases alcalines est nettement plus élevé par rapport aux témoins et par rapport aux individus eux même. Le taux des phosphatases alcalines augmenter avec le déroulement de la thérapie anti tumorale : systémique concernant la chimiothérapie ou bien locorégionale concernant la radiothérapie, en indiquant une différence hautement significative ( $P = 0,0001$ ) (figure 37).

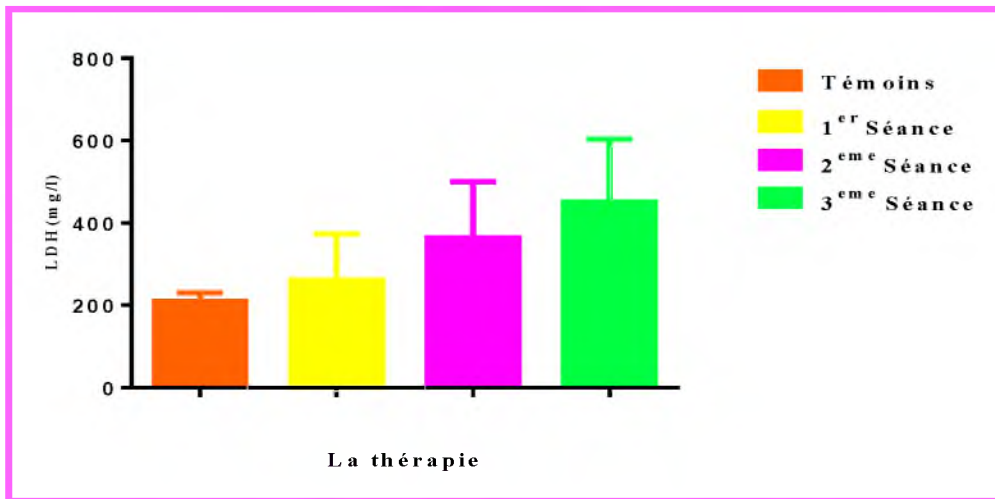


**Figure 37 :** Taux de la phosphatase alcaline au cours du traitement des patients.

### II-2-8-Le dosage du lactate déshydrogénase :

Une augmentation très significative ( $P < 0,0001$ ) dans l'activité enzymatique du LDH a été remarquée chez les patients cancéreux. Celle-ci va augmenter en fonction du nombre de cure de la thérapie impliquée (figure 38).

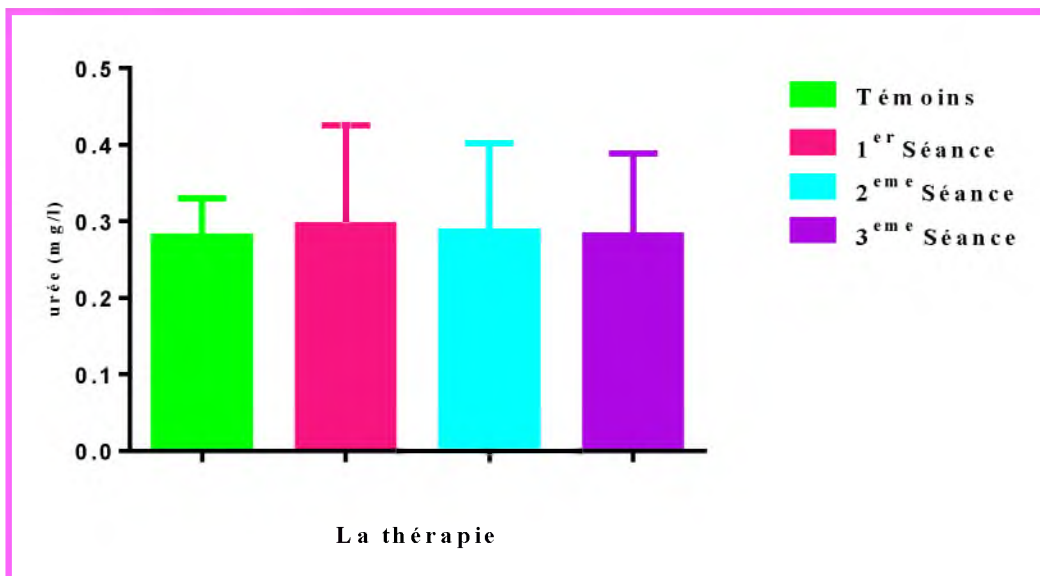
## Les résultats



**Figure 38 :** Taux du lactate déshydrogénase au cours du traitement des patients.

### II-2-9-Dosage de l'urée :

Le dosage de l'urée chez les patients cancéreux traités montre une légère augmentation par rapport à la norme mais reste cependant non significative ( $P=0,0648$ ) (figure 39).



**Figure 39 :** Taux de l'urée au cours du traitement des patients.

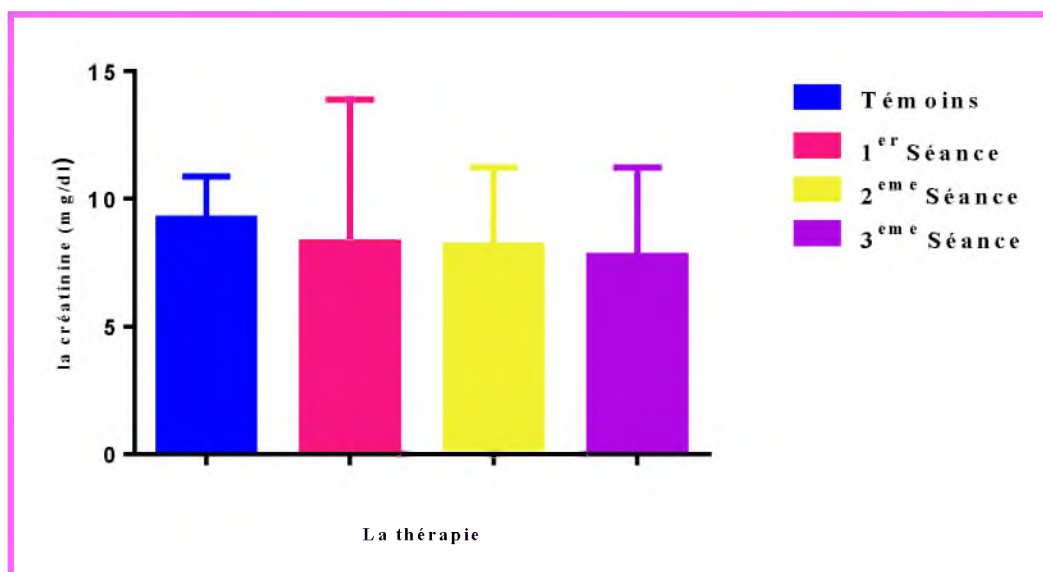
### II-2-10-Le dosage de la créatinine :

Une diminution significative ( $P=0,0065$ ) a été remarquée après les traitements des patients aussi bien chez ceux traités par les produits chimio-thérapeutiques que ceux traités



## Les résultats

par la radiothérapie externe (figure 40). Cette chute des taux de la créatinine reste cependant assez stable à travers les cures.



**Figure 40 :** Taux de la créatinine au cours du traitement des patients.

### II-2-11-Détermination de l'attaque radicalaire.

#### II-2-11-1-Dosage des (MDA) :

Le taux de l'MDA chez les patients cancéreux est très élevé, par rapport aux témoins. Cette augmentation est hautement significatif ( $P=0.000$ ) (Tableau 11).

**Tableau 11 :** Taux du MDA chez les témoins et les patients cancéreux.

	Moyenne du taux de l'MDA ( $\mu\text{mol}$ )
Les témoins	0.77
Les patients cancéreux	4.91

## Les résultats

### II-2-11-2-Dosage des nitrites :

Le dosage des nitrites indique une augmentation très significatif ( $P=0.000$ ), dans son taux par rapport aux témoins (Tableau 12).

**Tableau 12 :** Taux des nitrites chez les témoins et les patients cancéreux.

	Moyenne du taux des nitrites
Les témoins	1.71
Les patients cancéreux	4.71

### II-3-Variations des paramètres hématologiques au cours la chimiothérapie

Durant notre étude, nous avons suivi les patients régulièrement après chaque cure de traitement de chimiothérapie dont le nombre de cure varie d'un patient à un autre et dont le cycle est chaque 21 jour pour les patients traités au niveau de l'ETH –BEKKARIA et la radiothérapie externe qui au niveau du CHUC-Constantine.

Les résultats hématologiques ont montré les variations des globules blancs, des globules rouges, l'hématocrite, et l'hémoglobine à travers le temps.

#### II-3-1-Taux des globules blancs

Nos résultats montrent une diminution progressive des taux des globules blancs à travers le temps et le nombre de séances de chimiothérapie ( $p=0.016$ ) (figure 41).

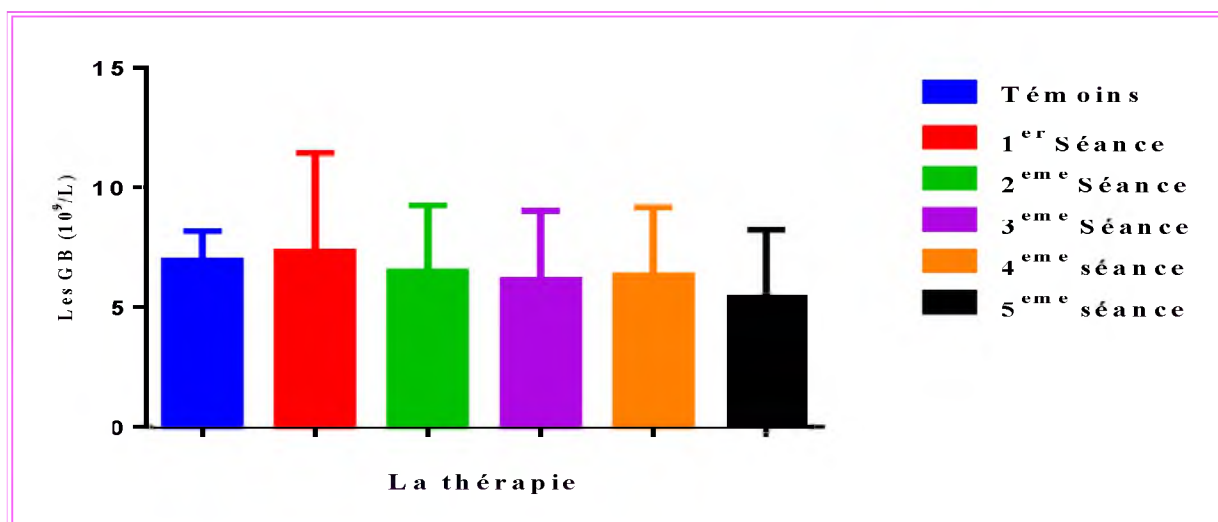


Figure 41 : Taux des globules blancs au cours de la chimiothérapie

#### II-3-2-Taux des globules rouges

Le résultat obtenu montre une légère diminution dans le taux des globules rouges chez les patients cancéreux à travers la thérapie quoique elle ne montre pas de différence statistiquement significative dans l'ensemble ( $P=0.1203$ ). Cependant, cette diminution atteint un maximum à la quatrième séance avec une différence significative par rapport à la première séance (0.008) (figure 42).

## Les résultats

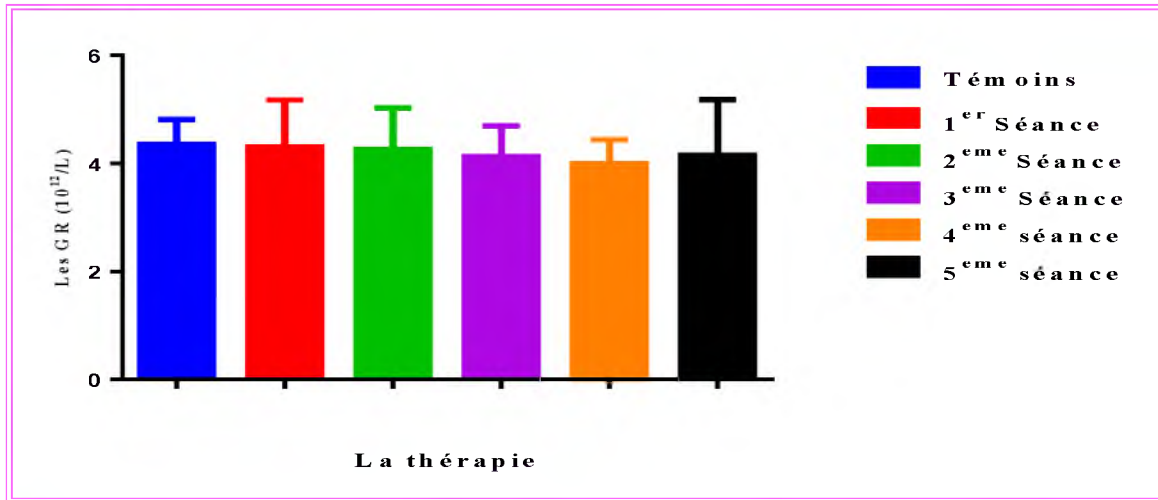


Figure 42 : Taux des globules rouges au cours de la chimiothérapie.

### II-3-3- Hématocrite

Nos résultats montrent une influence négative de la thérapie sur les taux d'hématocrite. Ainsi, une diminution significative de l'hématocrite ( $P=0.0002$ ) a été observée (figure 43).

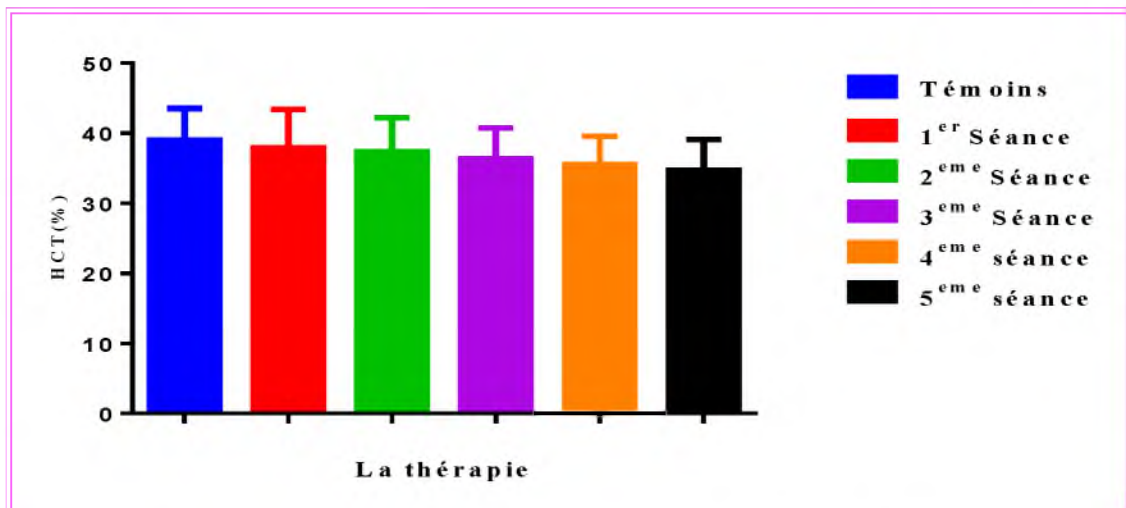
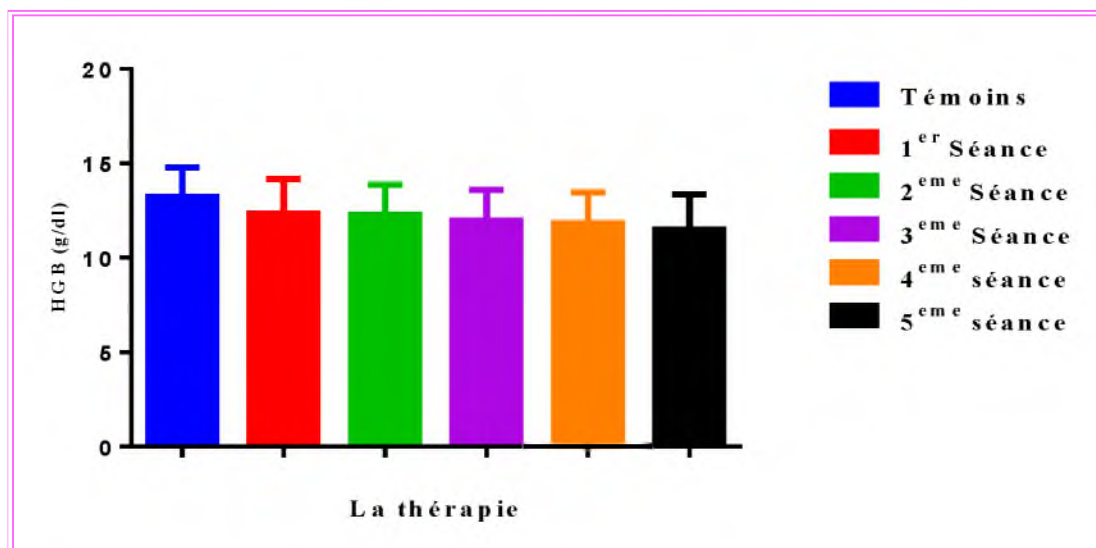


Figure 43 : Taux des hématocrites au cours de la chimiothérapie.

### II-3-4- Hémoglobine

Egalement, nos résultats ont montré une diminution significative du taux d'Hb au cours des cures de chimiothérapie ( $P=0.0003$ ) (figure 44).

## Les résultats



**Figure 44 :** Taux des hémoglobines au cours de la chimiothérapie.

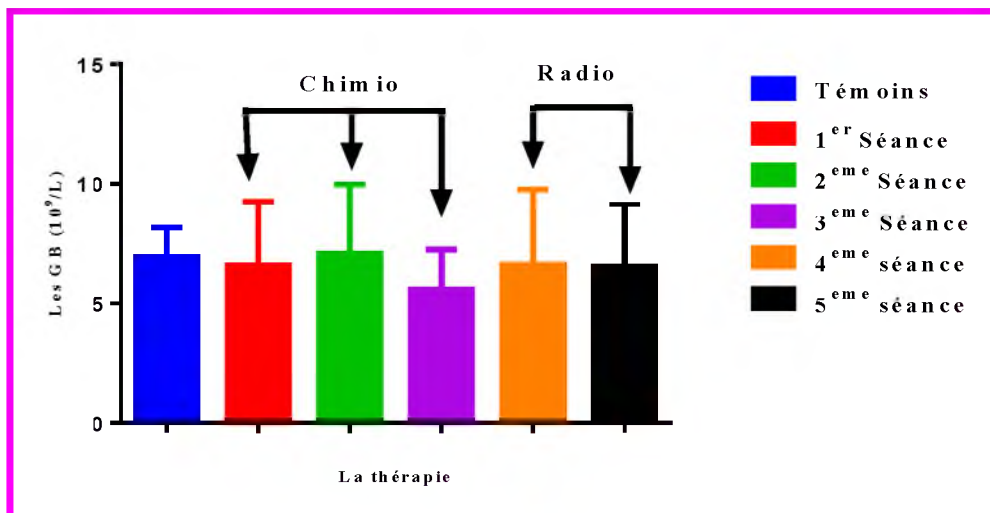
Ainsi, les résultats de la FNS des patients atteints de cancer toutes localisations confondues ont montré qu'au cours de la chimiothérapie une diminution dans les taux de globules rouges, de l'hémoglobine et une baisse du pourcentage de l'hématocrite ; ceci serait en faveur d'une mise en place d'une anémie progressive. Aussi, une diminution dans les taux de globules blancs durant la chimiothérapie serait le reflet d'un état de santé fragilisé des patients.

#### II-4-Les résultats hématologiques au cours l'association thérapeutique chimio-chirurgie- radiothérapie.

L'association thérapeutique chimio- chirurgie- radiothérapie consiste à associer les différentes thérapies dans l'ordre donné sachant qu'entre la chimiothérapie et la chirurgie, un laps de temps de 3 jours est respecté et qu'il faudra attendre 15 jours pour commencer la radiothérapie.

##### II-4-1- Taux de globules blancs.

Nos résultats ont montré des fluctuations dans le temps du taux des globules blancs chez les patients cancéreux ( $P=0.3433$ ). Ainsi, durant la cure de chimiothérapie (1,2 et 3<sup>ème</sup> séances), le taux de globules blancs a montré une légère chute statistiquement significative ( $p= 0.04$ ) ensuite ce taux s'est rétabli et est devenu comparable à l'état initial du patient (figure 45).

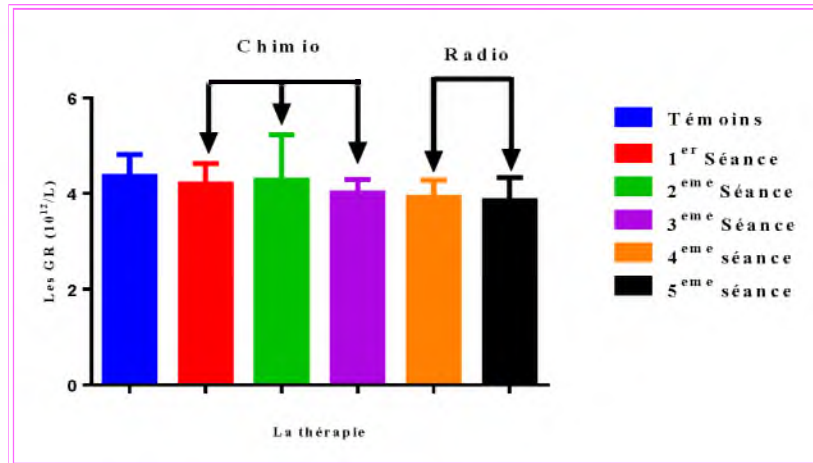


**Figure 45 :** Taux des globules blancs chez les patients traités par une association séquentielle thérapeutique chimio-chirurgie-radiothérapie.

##### II-4-2-Taux des globules rouges.

Les résultats montre une diminution significative ( $P=0.0041$ ) des globules rouges chez les patients traités par une association thérapeutiques chimio-chirurgie-radiothérapie. Cette diminution observée était graduelle et continue, elle est remarquée durant la chimiothérapie et reste stable après la chirurgie et la radiothérapie (figure 46).

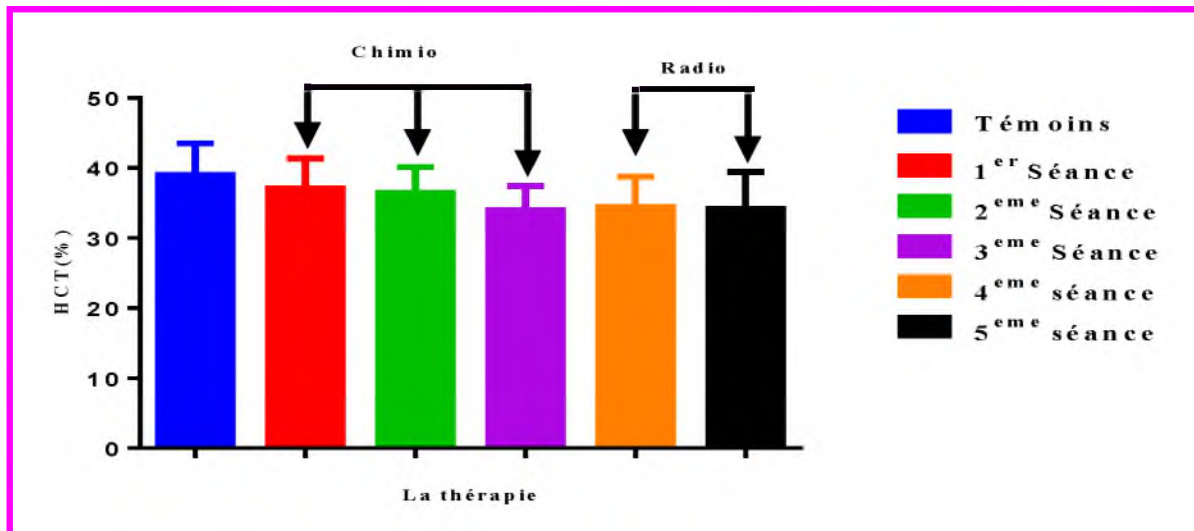
## Les résultats



**Figure 46 :** Taux des globules rouges chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-chirurgie-radiothérapie.

### II-4-3- Hématocrite.

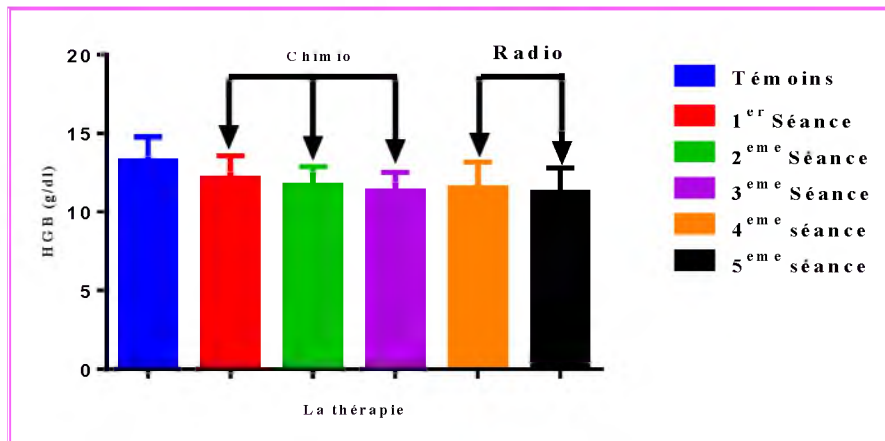
Les résultats montrent une diminution significative ( $P < 0,0001$ ) des pourcentages d'hématocrite chez les patients traités par une association thérapeutiques chimio-chirurgie-radiothérapie. Comme pour les globules rouges, cette diminution est graduelle et continue lors de la chimiothérapie puis se stabilise après chirurgie et radiothérapie (figure47).



**Figure 47 :** Taux de l'hématocrite chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-chirurgie-radiothérapie.

### II-4-4-Taux de l'hémoglobine.

Les résultats montrent une diminution ( $P < 0,0001$ ), des hémocrites chez les patients traités par une association thérapeutiques chimio-chirurgie-radiothérapie. Egalement, suite à la chirurgie et à la radiothérapie, les taux d'hémoglobine reste stable par rapport à la dernière séance de chimiothérapie (figure 48).



**Figure 48 :** Taux de l'hémoglobine chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-chirurgie-radiothérapie.

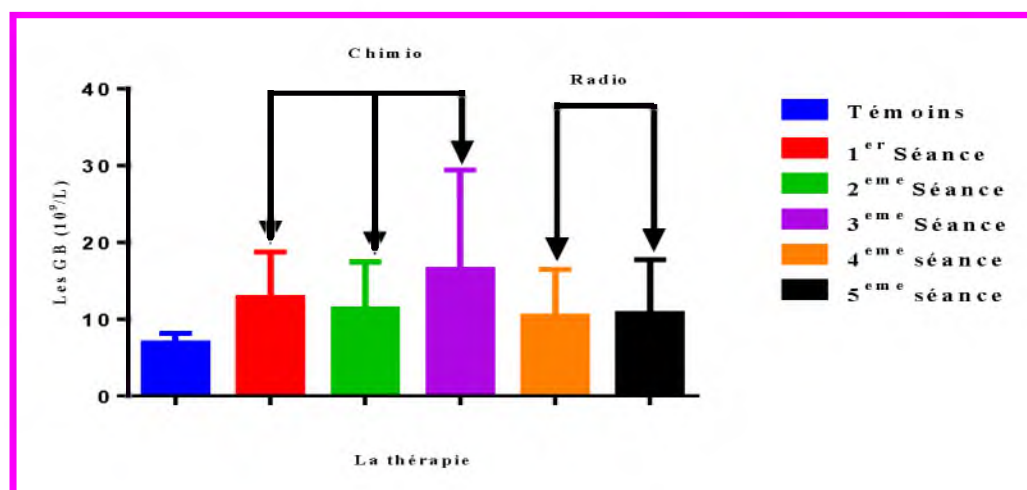
D'après les données obtenues dans notre travail, nous avons pu conclure que lors du traitement chirurgie- radiothérapie, les valeurs de FNS tentent de retrouver la normale ; ceci pourrait être en faveur de l'état de santé du patient.



### II-5-Les résultats hématologiques au cours de l'association thérapeutique chimio-radiothérapie.

#### II-5-1-Taux des globules blancs.

Nos résultats montrent que le taux des globules blancs est diminué mais reste stable chez les témoins. Par contre chez les patients cancéreux qui sont sous association thérapeutique chimio- radiothérapie indiquent une diminution significative ( $P=0.0023$ ), dont nous avons observés des fluctuations dans le temps (figure 49).

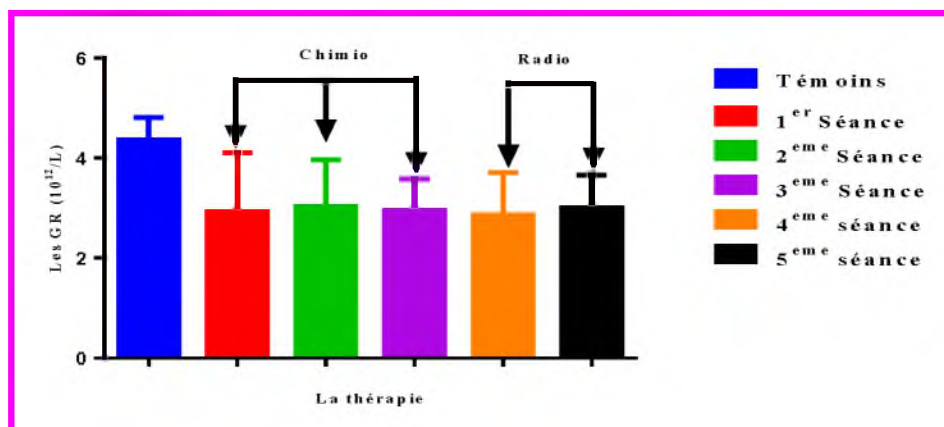


**Figure 49 :** Taux des globules blancs traités par une association thérapeutique chimio-radiothérapie.

#### II-5-2-Taux des globules rouges.

Une diminution significative du taux des globules rouges a été remarqué a partir les résultats hématologique de FNS obtenues ( $P < 0,0001$ ) (figure 50).

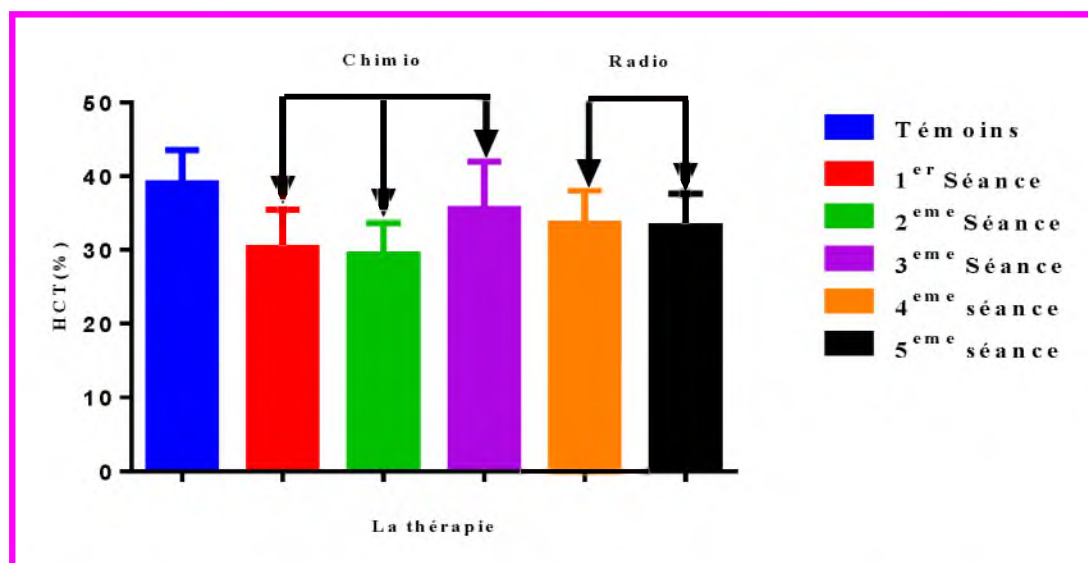
## Les résultats



**Figure 50 :** Taux des globules rouges chez les patients traités par une association thérapeutique chimio–radiothérapie.

### II-5-3- Hématocrite.

Une diminution significative du taux des hématocrites a été remarquée à partir des résultats hématologiques de FNS obtenus ( $P < 0,0001$ ) (figure 51).

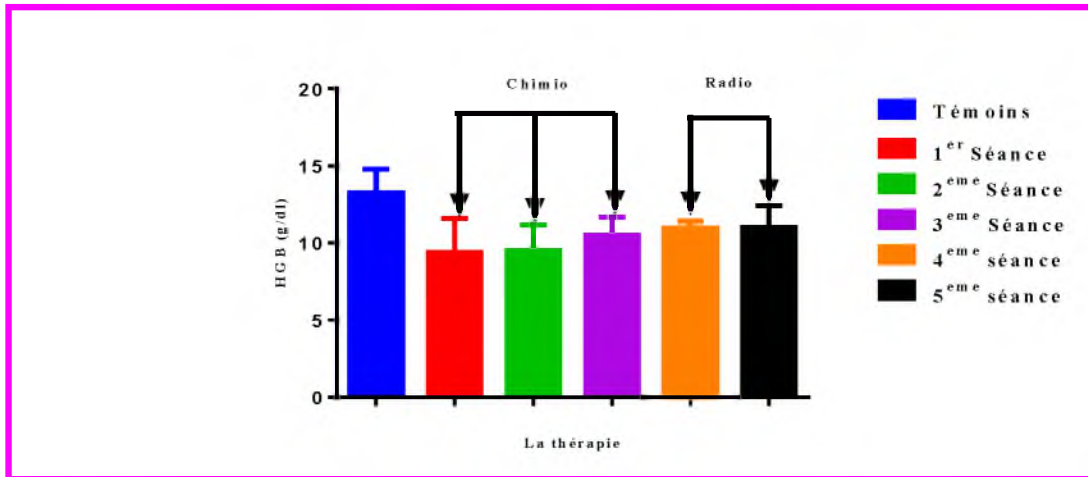


**Figure 51 :** Taux de l'hématocrite chez les patients traités par une association thérapeutique chimio–radiothérapie.

### II-5-4- Hémoglobine.

Une diminution significative du taux des hémoglobines a été remarquée à partir des résultats hématologiques obtenus ( $P < 0,0001$ ) (figure 52).

## Les résultats

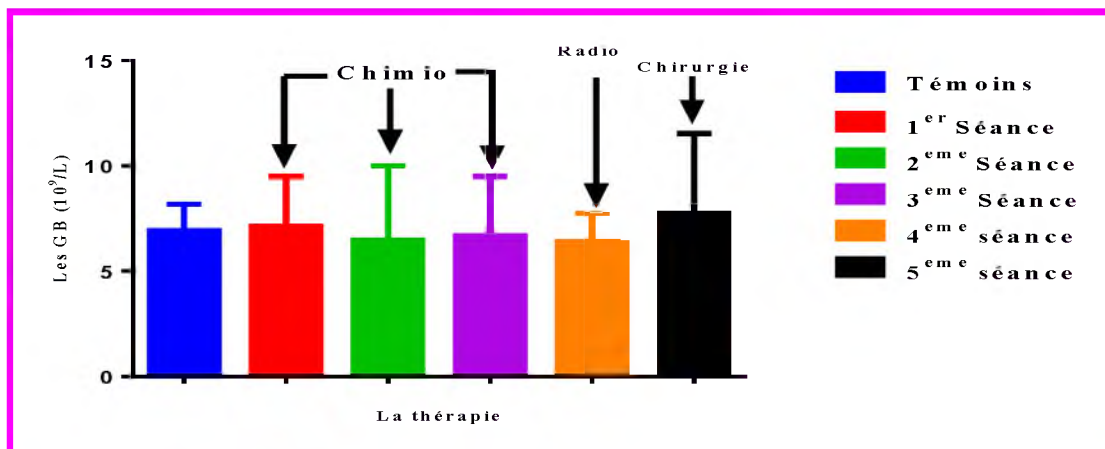


**Figure 52 :** Taux de l'hémoglobine chez les patients traités par une association thérapeutique chimio–radiothérapie.

## II-6-Les résultats hématologiques au cours de l'association thérapeutique chimio-radiothérapie-chirurgie.

### II-6-1-Taux des globules blancs.

Nos résultats indiquent une différence significative ( $P=0.0321$ ) du taux du globules blancs témoins au cours de l'association thérapeutique chimio-radio-chirurgie. Cette diminution observée était graduelle durant la cure de chimiothérapie, reste stable après la séance de radiothérapie puis subit une augmentation après la chirurgie (5<sup>ème</sup> séance) et redevient aux taux normaux (figure 53).



**Figure 53 :** Taux des globules blanc chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-radiothérapie-chirurgie.

### II-6-2-Taux des globules rouges.

Les résultats de FNS pour les globules rouges indiquent une diminution significative ( $P=0.0440$ ) chez les patients concernés au cours de l'association thérapeutique chimio-radiothérapie-chirurgie (figure 54). Cette diminution est progressive à travers le temps et à la fin de la thérapie reste stable.

## Les résultats

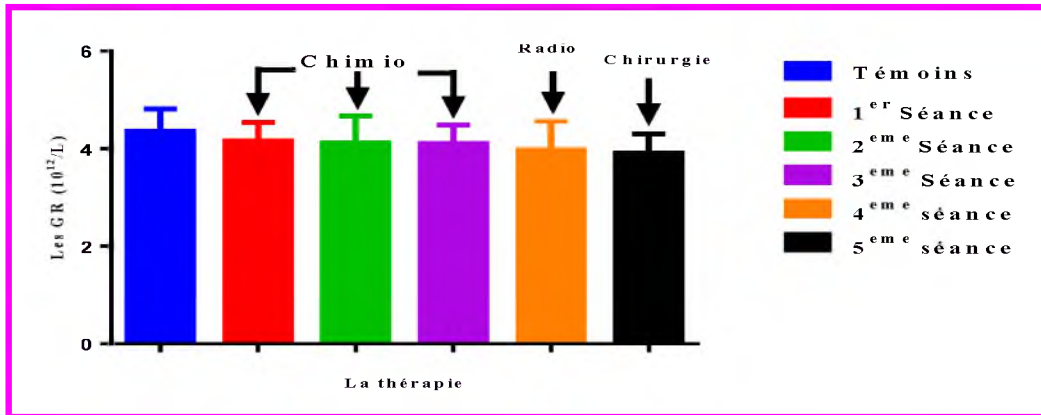


Figure 54 : Taux des globules rouges chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-radiothérapie-chirurgie.

### II-6-3- Hématocrite.

Les résultats hématologiques de l'hématocrite montrent eux aussi une diminution dans le temps mais qui reste statistiquement non significative ( $P=0.0630$ ). Ainsi, la comparaison entre les traitements a montré une diminution des pourcentages de l'hématocrite au cours de la chimiothérapie qui se stabilisent avec les deux traitements suivants (figure 55).

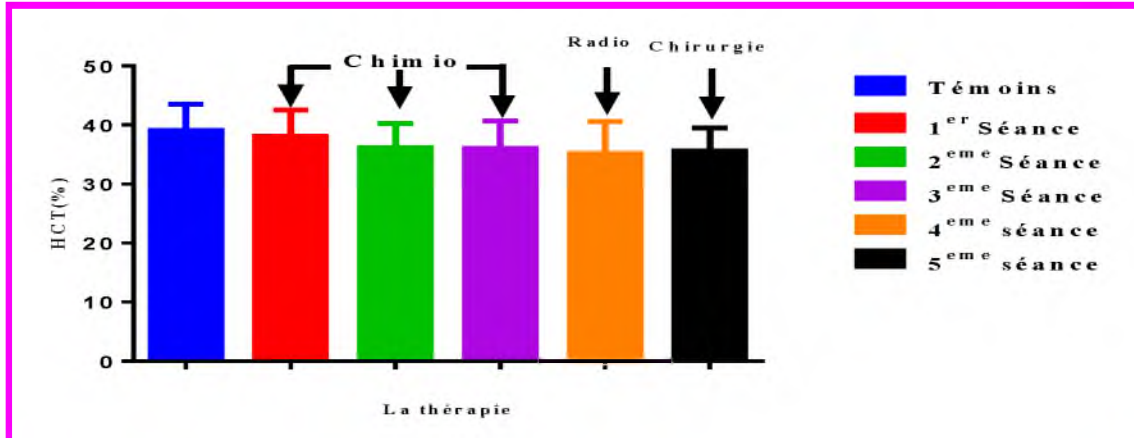


Figure 55 : Taux de l'hématocrite chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-radiothérapie-chirurgie.

II-6-4- Hémoglobine.

L'analyse des données récoltées sur les taux d'hémoglobine au cours de cette association a montré une diminution significative par rapport à la normale ( $P=0.0055$ ) mais cette chute était stable à travers toute la durée du traitement (figure 56).

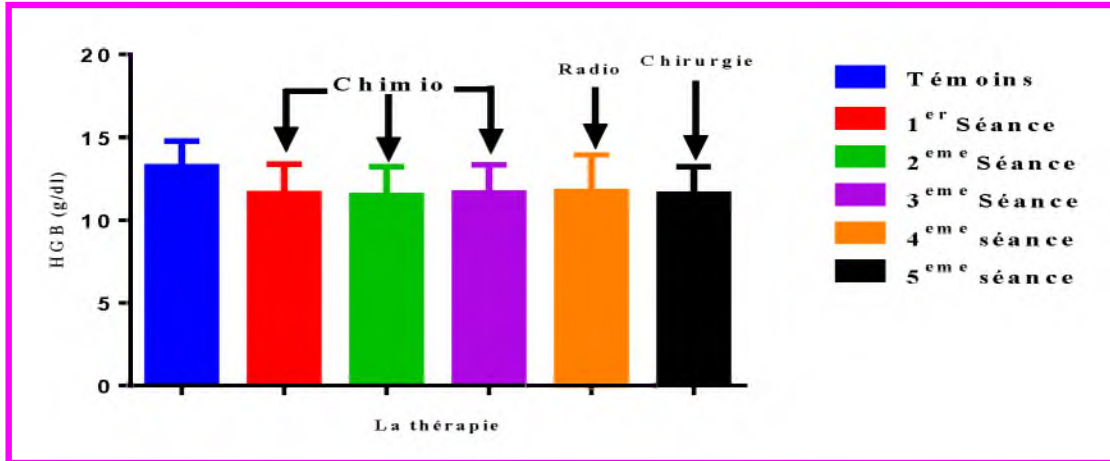


Figure 56 : Taux de l'hémoglobine chez les patients traités par une association thérapeutique séquentielle chimio-chirurgie-radiothérapie.



# **Discussion**

### Discussion

Dans notre travail, nous avons cherché à explorer l'évolution des paramètres biologiques des patients atteints de cancer au cours de la thérapie. Nous avons montré dans un premier temps, l'influence de la pathologie cancérologique sur le bilan biologique. Puis nous avons suivi l'évolution des paramètres hématologiques et biochimiques sériques, ainsi que certains marqueurs tumoraux circulants, chez les patients atteints de cancer au cours des différents traitements anticancéreux appliqués. Nous avons également essayé d'explorer certains paramètres biochimiques liés au stress oxydant.

Le taux des marqueurs tumoraux sériques circulants : CA15.3, CA19.9, et PSA chez les patients atteints le cancer du sein, du foie, et de la prostate respectivement a montré une diminution progressive avec le traitement en fonction du temps; signe d'une diminution de taille de la tumeur.

Le dosage des marqueurs sériques est utile au suivi évolutif des patients sous traitements anticancéreux. Ces marqueurs permettent de piloter le traitement, et incitent à rechercher une lésion résiduelle. Si à la fin du traitement, leur taux reste anormalement élevé, puis à rechercher une récurrence s'ils s'élèvent à nouveau. Une élévation du taux sanguin des marqueurs est souvent le premier signe d'une récurrence cancéreuse ou d'une dissémination de la tumeur sous forme de métastase. Leur dosage est donc très important pour le suivi au long cours des patients atteints de cancer (**Lamy et Grenier, 2004**).

#### **1-Influence de la pathologie cancérologique sur les paramètres hématologiques et biochimiques sériques**

Dans notre étude, les patients atteints de cancer non traités ont montré une augmentation dans le taux des globules blancs. Cet résultat est en accord avec ceux du (**Elalamy et al ,2008**) qui affirment que l'inflammation est intimement liée au processus tumorale.

Une légère augmentation dans le taux des globules rouges, de l'hématocrite et une diminution de l'hémoglobine par rapport au groupe de sujets sains, ces résultats sont en accord avec ceux (**Fribourg ,Denis.2006**) qui montrent que cette répercussion pourrait être due à une altération fonctionnelle de la moelle osseuse où se déroule l'hématopoïèse produisant les différents types de cellules sanguines.



Concernant la fonction hépatique, les résultats biochimiques enzymatiques ont montré une altération fonctionnelle du foie chez les sujets atteints de cancer révélée par une diminution significative de l'activité de TGO et de TGP dans le sérum et une hypoalbuminémie par rapport aux témoins. Egalement, une augmentation très significative de l'activité enzymatique de l'LDH, la PAL, ainsi que les taux de bilirubine totale et de bilirubine directe chez les patients concernés a été observée, cette augmentation pourrait être due à une altération de la fonction hépatique. De même, la fonction rénale a subi des altérations fonctionnelles de type insuffisance rénale. Cela a été déterminé par une diminution du taux de la créatinine et une augmentation de l'acide urique et de l'urée dans le sang. Ces effets pourraient conduire à des changements dans le seuil de la réabsorption tubulaire (Malcolm, 2001).

### 2-Evolution des paramètres hématologiques chez les patients cancéreux traités

Les traitements oncologiques sont nombreux et très variés. Dans les cas de la chimiothérapie, la thérapie est dépendante des molécules chimiques administrées et de leur dose. La chimiothérapie peut atteindre toutes les parties du corps et détruire les cellules cancéreuses partout où elles se trouvent. De plus, elle peut exercer une action à long terme pour contenir ou enrayer la croissance d'une tumeur. Elle a plusieurs cibles au niveau de l'organisme. Elle fait appel à des médicaments qui visent à empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier ou qui détruisent celles déjà présentes dans l'organisme.

Nos résultats montrent une diminution des globules blancs chez les patients traités par chimiothérapie. Nos résultats sont en accord avec ceux d'Avenin et son équipe 2008 après 1 à 2 semaines de traitement à la chimiothérapie. Ces chercheurs affirment qu'une baisse du nombre de globules blancs dans le sang rend l'organisme plus vulnérable aux infections c'est-à-dire à l'invasion de microbes (bactéries, virus) qui ont une aptitude à se multiplier s'ils rencontrent un milieu favorable. Ils montrent également une cytotoxicité de drogues utilisées induisant des inflammations chroniques. De nombreux protocoles de chimiothérapie peuvent induire une neutropénie, surtout sur un terrain dénutri et soumis à l'appauvrissement des réserves médullaires lié à l'âge. Dans leurs recommandations publiées en 2006, l'EORTC et l'Asco préconisent une administration prophylactique de G-CSF lors de l'utilisation de protocoles de chimiothérapie associés à une survenue de neutropénies fébriles chez plus de 20 % des patients.

## Discussion

Une réduction du nombre de globules rouges, du taux de l'hémoglobine et d'hématocrite ont été les principaux résultats hématologiques. Plusieurs travaux antécédents ont montré le même effet de la chimiothérapie que notre travail (**Barett et al**, 2000; **Ludwig et al**, 2001; **Milan et Guérin**, 2005; **Schneider**, 2005). Cette diminution peut être attribuée à une lyse des érythrocytes provoquant ainsi une anémie consécutive à une chimiothérapie (**Barett et al**, 2000). En plus, le travail **de Corinne et al** 2005 a montré les effets des produits de la chimiothérapie : la Gemcitabine et le 5-fluorouracil sur le bilan biologique dont les marqueurs inflammatoires. Par contre la radiothérapie externe s'associe avec la chimiothérapie visant de diminuer la cytotoxicité.

Dans le cas des patientes atteintes de cancer du sein traitées par la chimiothérapie suivi d'une chirurgie, nous avons constaté une augmentation des globules blancs progressive après arrêt de la chimiothérapie contrairement aux autres paramètres: globules rouges, hématocrites, hémoglobine qui restent similaire aux résultats de la chimiothérapie seule. Nos résultats sont en d'accord avec ceux **Julie Vincent et ses collaborateurs** 2010 qui montrent que les cellules de l'inflammation étaient présentes au sein des biopsies tumorales ou des cas de chirurgies. Nous avons remarqués que les paramètres de FNS sont stabilisés chez les patients après la radiothérapie séquentielle suite de la chimiothérapie ou après l'association concomitante chimio-radiothérapie y montrant pas d'effet de la radiothérapie sur ces paramètres. Ces résultats sont en d'accord avec ceux **Tejwani**, 2009 qui montre que les radiations ionisantes induisent de la fatigue et des radiodermites, lésions cutanées aiguës ou chroniques selon la dose.

Notre étude a montré que tout les paramètres biochimiques sériques suivis chez les patients ont évolué de la même manière au cours des différents traitements antitumoraux.

En général, les résultats retrouvés sont confortés par des travaux antécédents. Ainsi, concernant la fonction hépatique, nous avons remarqué en premier lieu une augmentation de l'activité enzymatique du lactate désydgénase et celle de la phosphatase alcaline. Ces données sont en accord avec ceux de **Watine et collaborateurs** 2004 et ceux de **Marblé** 1956 respectivement. Aussi, une augmentation des taux de bilirubine directe et de bilirubine totale a été observée corroborant les résultats de **Mariette et collaborateurs** 1988. Quant aux transaminases, les résultats ont montré la stabilité de l'activité de la TGO au cours des traitements alors qu'une augmentation de l'activité de la TGP a été observée. L'augmentation

considérable des transaminases reflète pourrait être expliqué par la présence de métastases hépatiques (**Olivier et al**, 2009).

La fonction hépatique des patients atteints de cancer peut être altérée du fait : du syndrome tumoral (métastases multiples et/ou obstacle des voies biliaire), des traitements (chimiothérapie, hépatectomie) et/ou d'une hépatopathie sous-jacente (**Olivier et al**, 2009) et induisant des anomalies au niveau du foie reflétées par des bilans hépatiques anormaux avec des taux élevés des différents paramètres hépatiques (**Mariette et al**. 1988).

L'albumine est la protéine majeure du compartiment circulatoire de notre organisme. Elle joue un rôle fondamental dans le maintien de la pression oncotique intravasculaire et dans le transport de nombreuses substances endogènes et exogènes. Sa concentration plasmatique peut subir de nombreuses variations physiologiques et pathologiques. Nos résultats montrent une hypo-albuminémie retrouvée également dans les travaux **d'Olivier** et collaborateurs 2009. Cette diminution pourrait être induite par les dénutritions exogènes résultant d'un apport protéino-calorique insuffisant. Ces carences d'apport protéique peuvent être liées à une malabsorption intestinale ou au cancer (dysphagie). L' hypoalbuminémie liée aux dénutritions endogènes peut résulter d'un défaut de synthèse (**Bach-Ngohou et al**, 2005).

De même, la fonction rénale a subi des altérations fonctionnelles reflétée par l'augmentation de l'urée et de la créatinine dans le sérum des patients. Nos résultats sont en accord avec ceux de l'équipe **d'Avenin**, 2008 dont le travail était fondé sur l'étude Irma (insuffisance rénale et médicaments anticancéreux) portant sur 4 684 malades atteints de cancers, dont 65 % étaient des femmes. Sept pour cent de ces patients avaient une créatininémie élevée. Les altérations du bilan rénales sont les signes de dysfonctionnement et d'une nécrose pouvant diminuer la filtration glomérulaire (**Desmond et al**, 1984).

Dans notre étude, nous avons observés que les paramètres liés au stress oxydant étaient tous élevés tel que les taux des nitrites et ceux du malonyldialdéhyde. Le dosage des nitrites permet d'estimer le taux de NO présent dans les différents milieux biologiques et son implication dans de nombreuses situations pathologiques. Nos résultats sont en d'accord avec les travaux de **Lamari** et collaborateurs, 2008 qui montrent une concentration augmentée du MDA, produit de dégradation des lipides oxydés et est légèrement diminuée au centre des tumeurs, probablement en raison d'une glycolyse anaérobie plus importante. La concentration du MDA a montré une relation entre le métabolisme oxydatif et la peroxydation lipidique.



**Conclusion**

## Conclusion

### Conclusion

L'objectif principal de notre travail est d'explorer la répercussion de la thérapie antitumorale sur l'état de santé du patient cancéreux tout au long de sa cure médicale. Les thérapies étudiées sont: chimiothérapie seule, chimiothérapie associée à la radiothérapie ou à la chirurgie.

Au terme de notre travail, les résultats obtenus ont montré que:

- ✓ Une diminution des taux des marqueurs tumoraux circulants : CA15.3, CA19.9, PSA en fonction du temps; ceci serait en faveur d'une destruction tumorale impliquant une amélioration du pronostic.
- ✓ Une atteinte générale de l'état de santé du patient cancéreux avant traitement reflétée par une perturbation du bilan biologique et hématologique globales à savoir augmentation des taux de globules blancs, globules rouges, hémoglobine, des taux de LDH, PAL, acide urique, bilirubine totale, bilirubine directe. Et diminution d'hémoglobine, albumine, TGO, TGP, urée, créatinine.
- ✓ Les différents traitements anticancéreux provoquant des altérations rénales avec une augmentation progressive des taux de l'urée, la créatinine et l'acide urique et des altérations hépatiques avec une augmentation des taux LDH, PAL, bilirubine totale, bilirubine direct et une hypoalbuminémie en fonction du nombre de cure et indépendamment du type de thérapie ou de cancer.
- ✓ L'analyse des paramètres hématologiques nous a permis de montrer que le traitement avec chimiothérapie avec des conséquences plus dangereuses sur la santé des patients que les autres thérapies; ceci étant reflété par la stabilisation des paramètres hématologiques après arrêt de la chimiothérapie.
- ✓ La chimiothérapie a montré surtout une anémie évoluant à travers le temps et une neutropénie pouvant fragiliser le patient le rendant susceptible à toute attaque externe.



# **Bibliographie**

## Bibliographie

### A

**AVENIN Danièle, Frédéric SELLÉ, Joseph GLIGOROV, Maxime JAPKOWICZ, Pauline HOUSSEL, Benoit CARETTE, Michel BERNARD, Fadi ABBAS, Ahmed KHALIL, Nawell BOURAYOU, François LOKIEC, Elisabeth CAROLA, Olivier SAINT-JEAN, Véronique LEBLOND<sup>6</sup> Eric BOUVARD,2008.**

### B

**Bach-Ngohou K. Schmitt. S. Le Carrer D, Masson D, Denis M. 2005. Les dysalbuminémies.128-129**

**Basu, S., R. J. Binder, T. Ramalingam and P. K. Srivastava 2001. "CD91 is a common receptor for heat shock proteins gp96, hsp90, hsp70, and calreticulin." Immunity 14(3): 303-313.**

**Barett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien MER, Wager E, 2000. Large scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. 4-7.**

**Bergmer.1977, Provisional recommendation on IFCC method for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase. Clin Chem; 23: 887-889**

**Bikfalvi A. 2003; Tumor angiogenesis. Bull Cancer. 90(5):449-58.**

**Birkeland, S. A., H. H. Storm, L. U. Lamm, L. Barlow, I. Blohme, B. Forsberg, B. Eklund, O. Fjeldborg, M. Friedberg, L. Frodin and et al. 1995. "Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986." Int J Cancer 60(2): 183-189.**

**Borg C, Trillet-Lenoir V. 2001; General principles of dose-effect relationship. Bull Cancer. 88(9):833-4.**

**Bowers GN Jr, et al. 1979 IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part I. General considerations concerning the determination of the catalytic concentration of the enzyme in blood serum or plasma of man. Clin Chem. Acta; 98: 163F-174F.**

**Brun B, Piedbois P. 1998 Chimiothérapie anticancéreuse (hormonothérapie incluse). La Revue du Praticien ; 48 :1587-1600.**

### C

**Campone M, Kerbrat P, Roche H, Bennouna J, Cuilliere JC, Le Mevel B, Fumôleau P.** 2003; Future perspectives. From basic research to the development of new therapies aimed at the inhibition of the different stages of signal transduction: applications in breast cancer. *Bull Cancer*. 90(10):851-64.

**Chardot C, Fervers B, Bey P, Abbatucci JS, Philip T.** 1995; Standards, options and recommendations for the multidisciplinary organization of oncology. *Bull Cancer*. 82(10):780-94.

CNHIM Dossier « Evaluation thérapeutique : médicaments utilisés en cancérologie (4ème édition) 2001, XXII, 1-2.

**Corinne Isnard-Bagnis, Bruno Moulin, Vincent Launay-Vacher, Hassan Izzedine, Isabelle Tostivint, Gilbert Deray .** 2005. Toxicité rénale des anticancéreux. 104-105

### D

**Desmond N. Carney,2 Mark H. Zweig, Daniel C. Inde, Martin H. Cohen, Robert W. Makuch, and Adi F. Gazdar.** 1984. Elevated Serum Creatine Kinase BB Levels in Patients with Small Cell Lung Cancer. 5400-5402.

**Dighe, A. S., E. Richards, L. J. Old and R. D. Schreiber** 1994. Enhanced in vivo growth

**Dranoff, G.** (2004). "Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy." *Nat Rev Cancer* 4(1): 11-22. And resistance to rejection of tumor cells expressing dominant negative IFN gamma receptors." *Immunity* 1(6): 447-456.

**Dunn, G.P., Bruce, A.T, Ikeda, H, Old, L.J Schreiber, and R.D** 2002 Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 3:991-998.

**Dunn, G. P., C. M. Koebel and R. D. Schreiber** 2006. "Interferons, immunity and cancer immunoediting." *Nat Rev Immunol* 6(11): 836-848.

**Dunn, G. P., L. J. Old and R. D. Schreiber** 2004. "The three Es of cancer immunoediting." *Annu Rev Immunol* 22: 329-360.



## Bibliographie

### E

**Elalamay.I, Verdu.E, Gerotziafas.Hatmi.M, 2008.** physio-pathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer.187-188.

**Engel, A. M., I. M. Svane, J. Rygaard and O. Werdelin 1997.** "MCA sarcomas induced in scid mice are more immunogenic than MCA sarcomas induced in congenic, immunocompetent mice." *Scand J Immunol* 45 (5): 463-470.

### F

**Fribourg C, Denis CV, 2006.** Plaquettes et tumeurs, Hématologie

**Fridman, W. H., F. Pages, C. Sautes-Fridman and J. Galon 2012.** "The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome." *Nat Rev Cancer* 12(4): 298-306.

### G

**Gérard J. 2010** Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. Juillet; 97(7).

**Girardi, M., D. E. Oppenheim, C. R. Steele, J. M. Lewis, E. Glusac, R. Filler, P. Hobby, B. Sutton, R. E. Tigelaar and A. C. Hayday 2001.** "Regulation of cutaneous malignancy by gammadelta T cells." *Science* 294(5542): 605-609.

**Groh, V., J. Wu, C. Yee and T. Spies 2002.** "Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation." *Nature* 419: 734-738.

### H

**Hall, J. & Angele, S, 1999.** Radiation, DNA damage and cancer. *Molecular Medecin Today*, 5, 157-164.

**Heron JF.** Cours de Cancérologie fondamentale pour les étudiants de DCEM1 et DCEM3, [www.baclesse.fr](http://www.baclesse.fr)

**Héron JF, Fervers B, Latour JF, Sommelet D, Chauvergne J, Philip T. 1995;** Standards, options and recommendations for a successful practice in chemotherapy. *Bull Cancer*. 82(10):823-34.

## Bibliographie

### I

Institut national du cancer. La curiethérapie [Internet]. Institut national du cancer. 2009 [cited 2013 Nov 10]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-fairesoigner/traitements/radiotherapie/curietherapie>

**InVS.** Rapport sur l'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 2003, [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

### J

**Jean-M, Nicole E, Jean-P, Marie-F ;** Cahier de formation Bioforma • Marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides, **2005** .p 24-69.

**Johanne M, Renée O.** le cancer.2002 :6-8.

**Julie Vincent,Grigoire Mignot,Fanny Ghalmin,Sylvain Ladoire, Mélanie Bruchard ,Angélique chévriaux,François Matin,Lionel Apetoh,Cédric Rébé and françois chiringilli.** 2010. 5-Fluoracil Selectively Kills Tumor associated Myeloid Derived suppressor cells Resulting in Enhanced T-cell-Dependent anti-tumor-immunity.80-82.

### K

**Karmen A,** 1955. A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. J Clin Invest; 34: 131-133.

**Khong, H. T. and N. P. Restifo** 2002. "Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes." Nat Immunol **3**(11): 999-1005.

**Koebel, C. M., W. Vermi, J. B. Swann, N. Zerafa, S. J. Rodig, L. J. Old, M. J. Smyth and R. D. Schreiber** 2007. "Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state." Nature **450**(7171): 903-907.

### L

**La ligue contre le cancer.** 2009. Les traitements du cancer.

**Lamari. F.R. La Schiazza, Guillevin .R, Hainque B., Foglietti. M.-J, Beaudoux. J.-L. Bernard. M.** 2008. Exploration biochimique du métabolisme énergétique et du stress oxydant des gliomes de bas grade : analyse du tissu tumoral central et périphérique.144-148

## Bibliographie

**Lalla S. 2009**, Les antigènes carbohydrates et l'intérêt sémiologique du CA 19-9 ; p7

**Lamy, P.J. Grenier J**, 2004. Tomographie par émission de positons au 18Fluorodéoxyglucose et Marqueurs Tumoraux.562-565.

**Lubbe J**. 2007. Effets cutanés indésirables des traitements ciblant le EGFR: classification et prise en charge ; p : 16-30.

**Ludwig H, Sundal E, Pecherstorfer M, Leitgeb C, Bauernhhofer T, Beinhauer A, 2001**. Recombinant human erythropoietin for the correction of cancer-related anemia with and without concomitant cytotoxic chemotherapy, 19-29.

## M

**Mackie, R. M., R. Reid and B. Junor, 2003**. "Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery." N Engl J Med 348(6): 567-568.

**Malcolm R Alison**.2001, Cancer.1

**Marblé.G. 1956**. Etudes des variations des paramètres biochimiques après irradiation. 26-30

**Mariette, X. Oberlin, F, Brigant, S. KOEGER, J. CAMUS, P**, 1988. Anémie hémolytique micro-angiopathique des cancers Un cas de remission apres chimiotherapie.297-299

**Milan. M, Guérin. O**, 2005. Les traitements ciblés actuels dans le cancer colorectal avancé.5-8.

**Michiels F**, l'anatomie-pathologique.la cellule cancéreuse.2000 :1.

**Mosnier, J. F. Lavergne, A. et Emile, J. F**, 2005. Généralités sur les tumeurs. Copyright AFECAP. P 5-6.

## O

**Olivier Bouche', Elodie Scaglia, Stephanie Lagarde**, 2009. Prérequis avant la mise en route d'une chimiothérapie pour cancer colorectal.429-432.

## P

**Penn, I. (1995)**. "Solid tumors in cardiac allograft recipients." Ann Thorac Surg 60(6): 1559-1560.

## Bibliographie

### Q

**Qian, X., X. Wang and H. Jin** 2014. Cell Transfer Therapy for Cancer: Past, Present, and Future. 525913.

### R

**Raymond Letron I.** 2004. Cancérologie générale et appliquée. Polycopiés de l'ENVT.

### S

**Sakaguchi, S., N. Sakaguchi, J. Shimizu, S. Yamazaki, T. Sakihama, M. Itoh, Y. Kuniyasu, T. Nomura, M. Toda and T. Takahashi** 2001. "Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance." *Immunol Rev* 182: 18-32.

**Schneider M., 2005.** Fréquence de l'anémie chez les patients français atteints de tumeurs solides ou d'hémopathies malignes : résultats de l'« European Cancer Anaemia Survey (ECAS) ».397-399

**Segal-Bendirdjian E, Hillion J, Belmokhtar CA,** 2003; Current concepts on apoptotic signalling pathways: new targets for anticancer strategies. *Bull Cancer.* 90(1):9-17.

**Sheil, A. G., S. Flavel, A. P. Disney and T. H. Mathew** 1985. "Cancer development in patients progressing to dialysis and renal transplantation." *Transplant Proc* 17(2): 1685-1688.

**Skillings JR, Sridhar FG, Wong C, Paddock L,** 1993. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. 17-22

**Smyth, M. J., G. P. Dunn and R. D. Schreiber,** 2006. "Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity." *Adv Immunol* 90: 1-50.

**Stutman, O,** 1974. "Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice." *Science* 183(4124): 534-536.

**Stutman, O,** 1979. "Chemical carcinogenesis in nude mice: comparison between nude mice from homozygous matings and heterozygous matings and effect of age and carcinogen dose." *J Natl Cancer Inst* 62(2): 353-358.

## Bibliographie

### T

**Tejwani.A,WUS,Jia,Y**, 2009.Increased risk of high- grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy cancer.1286.192

**Teng, M. W., J. B. Swann, C. M. Koebel, R. D. Schreiber and M. J. Smyth**, 2008. "Immunemediated dormancy: an equilibrium with cancer." J Leukoc Biol **84**(4): 988-993.

**Theodore C.** 2004; Hormone therapy for prostate cancer. Bull Cancer. 91(1):69-74.

**Tietz NW, et al.** 1983 A reference method for the measurement of alkaalin phosphkatase activity in human serum. Clin Chem; 29: 751-761.

### V

**Vivier, E., S. Ugolini, D. Blaise, C. Chabannon and L. Brossay** 2012. "Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer." Nat Rev Immunol 12(4): 239-252.

### W

**Watine. J, Friedberg .B, Charet J.-C**, 2004. Variables biologiques et stratification des patients porteurs de cancer bronchopulmonaire à petites cellules: recommandations pour les essais cliniques et les guides de bonne pratique.191-195.

### Z

**Zamai, L., C. Ponti, P. Mirandola, G. Gobbi, S. Papa, L. Galeotti, L. Cocco and M. Vitale** 2007. "NK cells and cancer." J Immunol 178(7): 4011-4016.



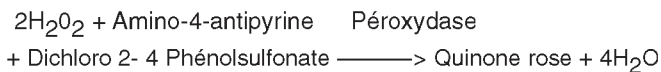
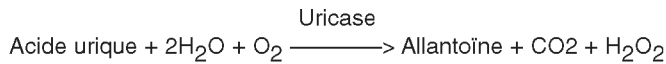
# **Annexes**

## PRESENTATION

Ref. 20091, (375 Tests)	Réf 20095, (240 Tests)
R1 : 3 x 125 ml	R1 : 2 x 120 ml
R : 3 flacons (lyoph)	R2 : 2 flacons (lyoph)
R3 : 1 x 6 ml	R3 : 1 x 5ml
Ref 20092, (120 Tests)	Réf 20096, (600 Tests)
R1 : 4 x 30 ml	R1 : 5 x 120 ml
R2 : 4 flacons (lyoph)	R2 : 5 flacons (lyoph)
R3 : 1 x 4 ml	R3 : 2 x 6 ml

## PRINCIPE

L'acide urique est dosé selon les réactions suivantes:



## REACTIFS

<b>Réactif 1</b>	Tampon phosphate pH 7.4	50mmol/l
Solution tampon	Dichloro 2-4 Phénolsulfonate	4 mmol/l
<b>Réactif 2</b>	Uricase	70 U/l
Enzymes	Péroxydase	660 U/l
	Amino-4-Antipyrine	1 mmol/l
<b>Réactif 3</b>	Acide urique	6 mg/dl
Standard		60 mg/l
		357 µmol/l

## PREPARATION ET STABILITE

Dissoudre le lyophilisat R2 avec le contenu d'un flacon Tampon R1 Réf (20091), (20092), (20095), (20096).

Le réactif de travail est stable : 7 jours à 20-25°C  
3 semaines à 2-8°C

## ECHANTILLONS

Sérum, plasma recueilli sur héparine  
Urine diluée au 1/10 dans l'eau distillée.

## MODE OPERATOIRE

Longueur d'onde : .....510 nm (490-550)  
Température : .....20-25°C ou 37°C  
Cuve : .....1 cm d'épaisseur  
Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	20 µl	--
Echantillon	--	--	20 µl
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml

Mélanger, lire les DO après une incubation de 5 min. à 37° C ou de 10 min. à 20 - 25°C. La coloration est stable 30 minutes.

# ACIDE URIQUE

Test colorimétrique  
Uricase-PAP

## CALCUL

$$\text{Acide urique} = \frac{\text{D.O. Echantillon}}{\text{D.O. Standard}} \times n$$

mg/dl n = 6  
mg/l n = 60  
µmol/l n = 357

Urine multiplier le résultat par 10.

## LINEARITE

La méthode est linéaire jusqu'à 250 mg/l (25 mg/dl = 1487,5 µmol/l). Si la concentration en acide urique est supérieure à 250 mg/l, recommencer le test sur un échantillon dilué au 1/2 avec une solution de NaCl à 9 g/l. Multiplier le résultat par 2.

## VALEURS USUELLES

Sérum ou plasma		
Femmes	2.5 - 6.0 mg/dl	25 - 60 mg/l
	148 - 357 µmol/l	
Hommes	3.4 - 7.0 mg/dl	34 - 70 mg/l
	200 - 416 µmol/l	
Urine	250 - 750 mg/24 h	

Si les urines sont troubles, les chauffer à 60°C pendant 10 mn afin de dissoudre l'acide urique.

## BIBLIOGRAPHIE

Barham et Trinder, Analyst 97, 142 (1972)  
Fossati et Principe, Clin. Chem. 28, 227 (1980)

## PRESENTATION

Réf : 20094; (500 Tests)  
R1 : 4 x 250 ml  
R2 : 2 x 3 ml

## PRINCIPE

Dosage colorimétrique de l'albumine sérique avec le vert de bromo-crésol.

## REACTIFS

<b>Réactif R1:</b> Réactif de coloration	Vert de Bromo-crésol Tampon succinate Brij	0,14 g/l 75 mmol/l 7 ml /l
<b>Réactif R2:</b> Etalon	Albumine bovine	50 g / l 724 µmol/l

## STABILITE

Conserver les réactifs entre 2-8°C jusqu'à la date de péremption indiquée sur le coffret.

## ECHANTILLONS

Plasmas, sérums, recueillis sur héparine.

## MODE OPERATOIRE

Longueur d'onde .....628 nm  
Température ..... 20-25°C  
Cuve.....1 cm d'épaisseur  
Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc réactif	Etalon	Echantillon
Echantillon	-	-	10 µl
Etalon (R2)	-	10 µl	-
Réactif (R1)	2 ml	2 ml	2 ml

Mélanger. Lire les DO après une incubation de 5 mn à 20-25°C.  
La coloration est stable 30 mn.

## ALBUMINE

Test colorimétrique  
Méthode BCG

## CALCUL

$$\frac{\text{D.O échantillon}}{\text{D.O Etalon}} \times n$$

g/l : n = 50  
µmol/l : n = 724,5

## NOTES

Les réactifs doivent être ramenés à la température ambiante avant leur utilisation.

## LINEARITE

La méthode est linéaire jusqu'à 1000 µmol/l (69g/l).

## VALEURS USUELLES

Sérum	550-780 µmol/l
	38-54g/l

## BIBLIOGRAPHIE

Doumas B et al. Clin. Chim Acta 31, 87 (1971).  
Drupt, F. Pharm. Biol 9,777 (1974).



## PRESENTATION

Réf. 20101, (160 Test)  
R1 : 2 x 80 ml  
R2 : 2 x 80 ml  
R3 : 1 x 15 ml  
R4 : 1 x 3 ml (Lyoph)

Réf 20105, (250 Tests)  
R1 : 2 x 125 ml  
R2 : 2 x 125 ml  
R3 : 1 x 20 ml  
R4 : 2 x 3 ml (Lyoph)

## PRINCIPE

L'acide sulfanilique réagit avec le nitrite de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. En présence de diméthyl sulfoxyde (DMSO), la bilirubine totale se couple avec l'acide sulfanilique diazoté pour donner l'azobilirubine. Le dosage de la bilirubine directe se fait en l'absence de DMSO.

## REACTIFS

<b>Réactif 1</b>	Acide sulfanilique	30 mmol/l
	Acide Chlorhydrique	150 mmol/l
	Diméthylsulfoxyde	7 mmol/l
<b>Réactif 2</b>	Acide sulfanilique	30 mmol/l
	Acide chlorhydrique	150 mmol/l
<b>Réactif 3</b>	Nitrite de sodium	20 mmol/l
<b>Réactif 4</b>	Etalon Voir préparation de l'étalon	

## ECHANTILLON

Sérum ou plasma recueilli sur EDTA héparine, citrate ou fluorure et conservé à l'abri de la lumière. Hémolyse gênante pour la Bilirubine.

## MODE OPERATOIRE

### Préparation de l'étalon (R4)

Reconstituer le lyophilisat R4 avec exactement 3 ml d'eau distillée. Attendre 15 minutes. Compléter la dissolution du lyophilisat par retournement successifs du flacon. Les concentrations exacts sont indiqués sur chaque flacon. La stabilité à l'obscurité après reconstitution est de:

- 2 jours à 20° - 25°C
- 4 jours à 2 - 8°C
- 6 semaines à - 20°C

Il est indispensable d'établir un facteur de calibration dans les conditions du laboratoire dès la reconstitution de l'étalon R4.

$$F = \frac{(\text{Conc. Bilirubine Totale ou Directe}) \text{ étalon}}{\text{Abs (étalon) - Abs (Blanc étalon)}}$$

## LECTURE

Longueur d'onde : 555 nm (546 Hg)  
Température: 37°C  
Cuve: 1 cm d'épaisseur  
Zéro de l'appareil: Blanc étalon ou blanc échantillon

## BILIRUBINE TOTALE

### Solution de travail (BT)

(Mélanger 20 Vol R1 avec 1 vol R3)

### Stabilité à l'obscurité

6H à 20 -25°C /2 Jours à 2-8°C

# BILIRUBINE TOTALE ET DIRECTE

	Etalon		Echantillon	
	Blanc	Dosage	Blanc	Dosage
Etalon R4	50 µl	50 µl		
Echantillon			50 µl	50 µl
Réactif R1	1 ml		1 ml	
Solution de travail (B.T)		1 ml		1 ml

Mélanger et incuber exactement 5 minutes à 37°C lire l'absorbance (A) de l'étalon et l'échantillon contre leurs blancs.

**N.B :** Diluer les échantillons de nouveau-nés ou très ictériques au 1/5 dans une solution de NaCl à 9g/l

## BILIRUBINE DIRECTE

### Solution de travail (B.D)

Mélanger 20 vol R2 avec 1 vol R3,

### Stabilité à l'obscurité

6 H à 20 - 25° / 2 Jours à 2 - 8°C

	Etalon		Echantillon	
	Blanc	Dosage	Blanc	Dosage
Etalon R4	50 µl	50 µl		
Echantillon			50 µl	50 µl
Réactif R2	1 ml		1 ml	
Solution de travail (B.D)		1 ml		1 ml

Mélanger et incuber **exactement** 5 minutes à 37°C lire l'absorbance (A) de l'étalon et l'échantillon contre leurs blancs.

## CALCUL (B.T et B.D.)

$$[\text{Bil. Tot. ou Dir.}] = \frac{\text{Abs (A) échantillon}}{\text{Abs (A) étalon}} \times [\text{Conc. étalon}]$$

$$[\text{Bil.Tot. ou Dir.}] = \text{Abs (A) échantillon} \times F$$

## NOTE

$$\mu\text{mol / l} \quad \begin{array}{c} 0.585 \text{ mg/l} \\ \rightleftarrows \\ 1.710 \end{array}$$

## LINEARITE

BT : 20 mg/dl-200 mg/l (340 µmol/l)

BD : 10 mg/dl-100 mg/l (170 µmol/l)

## VALEURS USUELLES

Bilirubine totale  
0.2-1.0 mg/dl; 2-10 mg/l (3.4 - 17µmol/l)  
Bilirubine Directe  
0.0 - 0.2 mg /dl ; 0.0 - 2 mg/l (0.0 - 3.4 µmol/l)

## BIBLIOGRAPHIE

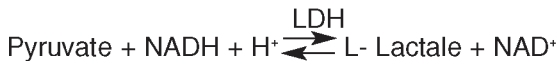
Hijmans Van den Bergh A.A., Muller P., Biochem, 77, 90 (1916).  
Walters M.I., Gerarde R.W., Microchem 15, 231 (1970).

## PRESENTATION

Réf. 20011, (60 Tests) R1: 1 x 65 ml R2: 20 x 3 ml (lyoph)	Réf. 20012, (100 Tests) R1: 1 x 110 ml R2 :10 x 10 ml (lyoph)	Réf. 200126, (110 Tests) R1: 2 x 55 ml R2 : 2 x 55 ml (lyoph)
Réf. 200123, (450 Tests) R1: 9 x 50 ml R2: 9 x 50 ml (lyoph)	Réf. 200125, (150 Tests) R1: 1 x 160 ml R2: 15 x 10 ml	

## PRINCIPE

Détermination cinétique de l'activité lactate déshydrogénase. Selon les recommandations de la Société Française de Biologie Clinique. (SFBC)  
La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant:



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité lactate deshydrogenase dans l'échantillon.

## REACTIFS

<b>Réactif 1</b>	Tampon Tris pH 7.2	80 mmol/l
Solution Tampon	Pyruvate	1.6 mmol/l
	NaCl	200 mmol/l
<b>Réactif 2</b>	NADH	0.2 mmol/l
Goenzyme		

## PREPARATION ET STABILITE

Reprendre le substrat R2 par 3 ml (Ref 20011) ou 10 ml (Ref 20012 / 200125) de Tampon R1  
Pour les réf (200126) et (200123), reconstituer chaque façon R2 par 1 façon de R1.  
Cette solution de travail est stable 15 jours à 2-8°C ou 24 heures à 20-25°C.

## ECHANTILLON

Sérum ou plasma hépariné sans hémolyse.

## MODE OPERATOIRE

Longueur d'onde.....340 nm  
Température.....30-37°C  
Cuve.....1 cm d'épaisseur  
Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

Solution de travail	1 ml	3 ml
Préincuber à la température choisie (30 ou 37°C)		
Echantillon	20 µl	60 µl
Mélanger et incuber 1 minute. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.		

## LDH

Méthode cinétique SFBC

## CALCUL

à 340nm  $\Delta\text{DO}/\text{min} \times 8095 = \text{U/l}$

## LINEARITE

Si la  $\Delta\text{DO}/\text{min}$  à 340 nm est supérieure à 0.160  
Répéter le test en diluant l'échantillon au 1/10 avec une solution de NaCl à 9 g/l. Multiplier le résultat par 10.

## VALEURS USUELLES

	30°C	37°C
Adultes	140 à 280 U/l	230 à 430 U/l
Enfants de 0 à 6 mois	415 à 690 U/l	565 à 940 U/l

## REMARQUE

L'hémolyse peut interférer.

## BIBLIOGRAPHIE

Bergmeyer, H.U., J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 13,507 (1975).  
Howell B.F. and coll. Clin. Chem. 25, 269 (1979).  
Commission Enzymologie - SFBC - Inform. Sci - Biol - 1981,5.

## PRESENTATION

Réf. 20039 (200 Tests TGO)	Réf. 20041(50 Tests TGO + 50 Tests TGP)	Réf. 20048 (100 Tests TGP)	Réf. 20049 (100 Tests TGO)
R1: 2 x 100 ml	R1 : 1 x 50ml	R2: 2 x 50ml	R1: 2 x 50ml
R3: 2 x 100 ml	R2 : 1 x 50 ml	R3: 2 x 50 ml	R3: 2 x 50ml
R4: 1 x 14 ml	R3 : 1 x 100 ml	R4: 1 x 9ml	R4: 1 x 9ml
	R4: 1 x 9ml		

## PRINCIPE

Détermination colorimétrique de l'activité TGO ou TGP selon les réactions suivantes :

TGO: Aspartate +  $\alpha$  cétooglutarate  $\xrightarrow{\text{TGO}}$  oxaloacetate + glutamate

TGP: Alanine +  $\alpha$  cétooglutarate  $\xrightarrow{\text{TGP}}$  pyruvate + glutamate

Le pyruvate ou l'oxaloacétate formés sont dosés sous forme de leurs dérivés 2,4 dinitrophénylhydrazones.

## REACTIFS

<b>Réactif 1</b>		
Substrat TGO	Tampon phosphate pH 7,5 aspartate $\alpha$ cétooglutarate	85 mmol/l 200 mmol/l 2 mmol/l
<b>Réactif 2</b>		
Substrat TGP	tampon phosphate pH 7,5 alanine. $\alpha$ cétooglutarate.	95 mmol/l 200 mmol/l 2 mmol/l
<b>Réactif 3</b>		
Réactif de coloration	2,4 dinitrophénylhydrazine	1 mmol/l
<b>Réactif 4</b>		
	étalon pyruvate	

## STABILITE

Les réactifs sont stables plusieurs années à 2-8°C.

Le réactif 3 est à conserver à l'abri de la lumière

Réactif auxiliaire : Soude 0,4 N

## ECHANTILLONS

Sérum

Hémolyse gênante

## MODE OPERATOIRE

Longueur d'onde : 505 nm (490 à 520 nm)

Zéro de l'appareil : eau distillée

### 1- Courbe d'étalonnage

Dans des tubes à essai répartir (en ml) :

N° des tubes	1	2	3	4	5
Eau distillée	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Réactif 1	1	0,9	0,8	0,7	0,6
Réactif 4	-	0,1	0,2	0,3	0,4
Réactif 3	1	1	1	1	1

Mélanger. Laisser 20 min à température ambiante.

Soude 0,4 N	10	10	10	10	10
-------------	----	----	----	----	----

Mélanger. Attendre 5 min. Photométrer

Unités TGO/ml	0	22	55	95	150
Unités TGP/ml	0	25	50	83	126

# TRANSAMINASES

## Méthode colorimétrique

Etablissement de la courbe d'étalonnage sur papier millimétré:

- en abscisse: nombre d'unités/ml

- en ordonnée: densités optiques

### 2- Dosage

Pour chaque sérum, préparer les tubes suivants:

	TGO	TGP
Réactif 1	1 ml	-
Réactif 2	-	1 ml
Incuber 5 min à 37°C		
Sérum	0,2 ml	0,2 ml
Mélanger et mettre à 37°C	exactement 1 heure	exactement 30 min
Réactif 3	1 ml	1 ml
Mélanger. Laisser 20 min à température ambiante.		
Soude 0,4 N	10 ml	10 ml

Mélanger. Attendre 5 min. Photométrer dans les mêmes conditions que la courbe d'étalonnage.

3- Stabilité de la coloration :.....1 heure

### 4- RÉSULTATS

Déterminer à partir de la courbe d'étalonnage le nombre d'unités TGO et TGP par ml de sérum.

### LINEARITE

Pour une activité TGO > 150 unités/ml, et TGP > 125 unités/ml, refaire la détermination en diluant l'échantillon au 1/10ème dans une solution de chlorure de sodium à 9 g/l. Multiplier alors le chiffre lu sur la courbe par 10.

### VALEURS USUELLES

TGO : < 40 unités/ml

TGP : < 45 unités/ml

### BIBLIOGRAPHIE

REITMANS; FRANKELS.

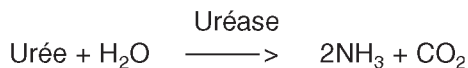
Am. d. Clin. Path. 28,56 (1957).

## PRESENTATION

Réf. 201 41, (200 Tests)	Réf. 20146, (500 Tests)	Réf. 20148, (1000 Tests)
R1 : 2 x 100 ml	R1 : 1 x 500 ml	R1 : 2 x 500 ml
R2 : 2 flacons (lyoph)	R2 : 1 flacons (lyoph)	R2 : 2 flacons (lyoph)
R3 : 1 x 4ml	R3 : 1 x 5 ml	R3 : 2 x 5 ml
R4 : 2 x 10 ml (10 x conc)	R4 : 1 x 50 ml (10 x conc)	R4 : 2 x 50 ml (10 x conc)

## PRINCIPE

L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :



Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée.

## REACTIFS

<b>Réactif 1</b>	Tampon	
<b>Réactif 2</b>	EDTA	2 mmol/l
	Salicylate de sodium	60 mmol/l
	Nitroprussiate de sodium	32 mmol/l
	Uréase	30000 U/l
	Phosphate pH 6,7	60 mmol/l
<b>Réactif 3</b>	Etalon urée	0,50 g/l 8,325 mmol/l
<b>Réactif 4</b>	Hypochlorite de sodium	40 mmol/l
10 x [ ]	Hydroxyde de sodium	150 mmol/l

## PREPARATION ET STABILITE

Le réactif 4 est à compléter avec 90 ml d'eau distillée :  
Réf. 20141, 450 ml d'eau distillée Réf. 20146 ou Réf. 20148

Dissoudre le flacon R2 dans le tampon R1 : réactif A.

Les réactifs de travail sont stables : 6 mois à 2-8°C,  
14 Jours à 20-25°C

## ECHANTILLONS

Sérum, plasma recueilli sur héparine.

Urine diluée au 1/50 avec de l'eau distillée.

## MODE OPERATOIRE

Longueur d'onde : ..... 590 nm (578 Hg)

Température : ..... 25-30-37°C

Cuve : ..... 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

## UREE COLOR

Méthode Berthelot modifiée

	Blanc	Etalon	Echantillon
Etalon	-	10 µl	-
Echantillon	-	-	10 µl
Réactif de travail A	1 ml	1 ml	1 ml
Mélanger, incubé 5 min. à 37° C ou 10 min. à 20-25°C. Ajouter ensuite.			
Réactif 4	1 ml	1 ml	1 ml
Mélanger, incubé 5 min, à 37°C ou 10 min. à 20° - 25°C. Lire contre le blanc. Stabilité de la coloration 2 heures à l'abri de la lumière			

## CALCUL

$$\text{Urée} = \frac{\text{D.O. Echantillon}}{\text{D.O. Etalon}} \times n$$

$$\text{g/l} : n = 0,50$$

$$\text{mmol/l} : n = 8,325$$

## LINEARITE

La méthode est linéaire jusqu'à 4 g/l (66,6 mmol/l)

Dans les urines, la méthode est linéaire jusqu'à 100 g/l .

## VALEURS USUELLES

Sérum, plasma	0,15 - 0,40 g/l 2,49 - 6,66 mmol/l
Urine	20-35 g/24h

## BIBLIOGRAPHIE

Balleter, W.G., Bushaman, C.S., Tidwell, P.W., Anal. Chim. 33,59

Berthelot, M.P.E., Report Chim. Appl. 284 (1859)

Mac Key, E.M., Rackeyll, J. Clin. Invest, J. Clin. Invest. 4, 295 (1927)

## PRESENTATION

Réf. 20151, (330Tests)	Réf. 20152, (3000Tests)	Réf. 20153, (1000Tests)
R1 : 2 x 80 ml	R1 : 3 x 500 ml	R1 : 1 x 500 ml
R2 : 2 x 80 ml	R2 : 3 x 500 ml	R2 : 1 x 500 ml
R3 : 1 x 15 ml	R3 : 3 x 50 ml	R2 : 2 x 25 ml

## PRINCIPE

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine.

Réactif 1	Hydroxyde de sodium	1.6 mol/l
Réactif 2	Acide picrique	17.5 mmol/l
Réactif 3	créatinine	2 mg/dl
Standard		20 mg/l 176,8 µmol/l

## PREPARATION ET STABILITE

Les réactifs sont prêts à l'emploi, stables à température ambiante jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

Réactif de travail: mélanger à parts égales R1 et R2

Stabilité : 1 mois à 20°-25°C.

## ECHANTILLONS

Sérum, plasma recueilli sur héparine

Urine diluée au 1/20 dans l'eau distillée (tenir compte de la dilution pour le calcul).

## MODE OPERATOIRE

Longueur d'onde: .....492 nm (490 - 510)

Température:.....25 - 30 ou 37 °C

Cuve:.....1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

	Standard	Echantillon
Standard	100 µl	-
Echantillon	-	100 µl
Réactif de travail	1 ml	1 ml

Mélanger et lire les densités optiques DO1 après 30 sec.

Lire ensuite DO2 exactement 1 minute après.

# CREATININE

## Méthode cinétique colorimétrique sans déproteinisation

## CALCUL

Calculer  $\Delta DO = DO2 - DO1$  pour le standard et les échantillons.

$$\text{Créatinine} = \frac{\Delta DO \text{ Echantillon}}{\Delta DO \text{ Standard}} \times n$$

mg/dl:	n = 2
mg/l:	n = 20
µmol/l:	n = 176.8

## LINEARITE

La méthode est linéaire jusqu'à 150 mg/l (15 mg/dl - 1326 µmol/l).

Si la concentration en créatinine est supérieure à 150 mg/l, diluer l'échantillon au 1/2 avec une solution de NaCl à 9 g/l et recommencer le test. Multiplier le résultat par 2.

## VALEURS USUELLES

Sérum	0.7 - 1.4 mg/dl 7-14 mg/l 61.8 -132.6 µmol/l
Urine	15-25 mg/kg/24h

## BIBLIOGRAPHIE

Henry J.B., Clinical Diagnosis and management 17th édition, Saunders Publisher 1984.

Larsen K., Clin. Chim. Acta 66, 209 (1972).



## PRESENTATION

Réf. 20015, (60 Tests)      Réf. 20016, (100 Tests)  
R1 : 20 x 3 ml              R1 : 10 x 10 ml  
R2 : 1 x 7 ml                R2 : 1 x 11 ml

Réf. 20017, (120 Tests)    Réf. 20018, (250 Tests)  
R1 : 4 x 30 ml              R1 : 5 x 50 ml  
R2 : 2 x 7 ml                R2 : 2 x 14 ml

## PRINCIPE

Détermination cinétique de l'activité phosphatase alcaline (PAL) selon la méthode recommandée par la société allemande de chimie clinique (DGKG)

### PAL

nitro-4 phénylphosphate H<sub>2</sub>O  $\longrightarrow$  nitro 4 phénol+ phosphate.

## REACTIFS

R1 : Réactif tampon Tampon diethanolamine (pH 9.8) Chlorure de magnésium	1 mol/l 0.5 mmol/l
R2 : substrat Nitro 4 phénylphosphate	10 mmol/l

## PREPARATION

Réactif de travail :

Réf. : 20015    R1..... 3 ml  
                  R2.....0,3 ml

Réf. : 20016    R1.....10 ml  
                  R2.....1 ml

Réf. : 20017    R1.....30 ml  
                  R2.....3 ml

Réf. : 20018    R1.....50 ml  
                  R2.....5 ml

## STABILITE

Stabilité du réactif de travail:

- 15 - 25°C .....5 jours  
- 2 - 8°C.....15 jours

## PRELEVEMENT

Sérum, plasma recueilli sur héparine, non hémolysé.

## MODE OPERATOIRE

Longueur d'onde:        405 nm (Hg 400-Hg 420)  
Température:            25°, 30° ou 37°C  
Cuve:                      1 cm d'épaisseur  
Zéro de l'appareil:        air ou eau distillée

Dans un tube à hémolyse introduire :	
Solution de travail	1 ml
Equilibrer à 25°, 30° ou 37°C	
Echantillon	20 µl

Mélanger et introduire dans une cuve thermostatée,

# PHOSPHATASE ALCALINE

Détermination Cinétique

Méthode DGKC

attendre 1 minute puis mesurer l'augmentation moyenne de la D.O par minute pendant 1 à 3 minutes.

## CALCUL

405 nm .....PAL (U/L) =  $\Delta D.O/min \times 2750$

410 nm .....PAL (U/L) =  $\Delta D.O/min \times 2910$

## LINEARITE

Si la variation moyenne de D.O/min > 0,250 refaire le test en diluant l'échantillon au 1/5 dans une solution de NaCl à 9g/l et multiplier le résultat par 5.

## VALEURS USUELLES

	25°C	30°C	37°C
Enfants	Jusqu'à 400 LM	Jusqu'à 500 LM	Jusqu'à 650 LM
Adultes	40-190 LM	50-230 LM	70-300 LM

## BIBLIOGRAPHIE

Haussamen T.U. et al. Clin. Chim. Acta. 35, 271-273 (1977).

## REMARQUE

La mesure de l'activité enzymatique est meilleure dans les quatre heures qui suivent le prélèvement.

<b>Nom et prénom</b>				
<b>sexe</b>	<b>Age</b>	<b>Etat civile</b>	<b>Type de cancer</b>	<b>Date d'entrée</b>
<b>Homme</b>	<b>ans</b>	<b>mariée</b>	<b>Cancer du</b>	<b>Le 6/2014</b>
<b>La chirurgie :</b>		<b>La radiothérapie</b>		
<b>Les paramètres analysés 17 /11/2015</b>				
<b>Hématologiques</b>	<b>Biochimiques</b>		<b>Sériques</b>	
<b>FNS</b>	<b>Urée : 0.69 g/l</b> <b>Créatinine : 1.17 mg/ dl</b> <b>TGO : 11 u/l</b> <b>TGP : 20 u/l</b>			
<b>Les paramètres analysés 18 /11/2015</b>				
<b>Hématologiques</b>	<b>Biochimiques</b>		<b>Sériques</b>	
<b>FNS</b>				
<b>La chimiothérapie</b>				
<b>Date de soins</b>		<b>Le protocole</b>		
<b>18/11/2015</b>		<b>A.V.S</b> <b>S S I / S G /S R 1500 c c</b> <b>Solumedrol 80 mg</b> <b>Azantac 1 mg</b> <b>Beva 820 mg /250 c c</b>		

	<b>SSI à 9 %</b> <b>Perf : 90</b>	
<b>Les paramètres analysés 26 /11/2015</b>		
<b>Hématologiques</b>	<b>Biochimiques</b>	<b>Sériques</b>
<b>FNS</b>	<b>Urée : 0.62 g/l</b> <b>Créatinine : 0.98 mg/ dl</b> <b>TGO : 14 u/l</b> <b>TGP : 23 u/l</b>	
<b>Les paramètres analysés 01 /12/2015</b>		
<b>Hématologiques</b>	<b>Biochimiques</b>	<b>Sériques</b>
<b>FNS</b>	<b>TGO : 11 u/l</b> <b>TGP : 11 u/l</b>	
<b>02/12/2015</b>	<b>A.V.S</b> <b>SS 9 % 1500 c c</b> <b>Solumedrol 80 mg</b> <b>Azantac 50 mg *2</b> <b>Primperan 01 mg</b> <b>Bevacizumab 820 mg</b> <b>Rincage</b>	
<b>Les paramètres analysés 15/12/2015</b>		
<b>Hématologiques</b>	<b>Biochimiques</b>	<b>Sériques</b>
<b>FNS</b>	<b>Urée : 0.45 g/l</b> <b>Créatinine : 0.73 mg/ dl</b>	



<b>16/12/205</b>		<b>A.V.S</b> <b>S S I / S S G / S R : 1000 c c</b> <b>Solumedrol 80 mg</b> <b>Azantac : 1mg</b> <b>Primperan : 1 mg</b> <b>Bevacizumab 820 ml</b> <b>Rincage</b>
<b>Les paramètres analysés 29/12/2015</b>		
<b>Hématologiques</b>	<b>Biochimiques</b>	<b>Sériques</b>
<b>TP</b>		
<b>Les paramètres analysés 30/12/2015</b>		
<b>Hématologiques</b>	<b>Biochimiques</b>	<b>Sériques</b>
<b>FNS</b>	<b>Urée : 0.6 g/l</b> <b>Créatinine : 0.91 mg/ dl</b> <b>TGO : 13 u/l</b> <b>TGP : 12 u/l</b>	
<b>31/12/2015</b>		<b>A.V.S</b> <b>Solumedrol 80 mg</b> <b>Azantac : 1mg</b> <b>Primperan : 1 mg</b> <b>S S I / S S G / S R : 1500</b> <b>Bevacizumab 820 mg</b> <b>Rincage</b>
<b>Les paramètres analysés 04/01/2016</b>		
<b>Hématologiques</b>	<b>Biochimiques</b>	<b>Sériques</b>
	<b>Urée : 0.28 g/l</b>	

	Créatinine : 7.11 mg/ dl TGO : 7.87 u/l TGP : 9.62 u/l	
<b>Les paramètres analysés 13/01/2016</b>		
<b>Hématologiques</b>	<b>Biochimiques</b>	<b>Sériques</b>
<b>FNS</b>	Urée : 0.43 g/l Créatinine : 0.98 mg/ dl TGO : 24 u/l TGP : 28 u/l	
<b>14/01/2016</b>	<b>A.V.S</b> <b>SS I/ S G: 1500 c c</b> <b>Solumedrol 80 mg</b> <b>Azantac : 1mg</b> <b>Primperan : 1 mg</b> <b>Bevacizumab 820 ml</b> <b>Rincage</b>	
<b>Les paramètres analysés 26/01/2016</b>		
<b>Hématologiques</b>	<b>Biochimiques</b>	<b>Sériques</b>
<b>FNS</b>		
<b>28/01/2016</b>	<b>A.V.S</b> <b>SS 9 %</b> <b>SG 5 %</b> <b>Solumedrol 80 mg</b> <b>Azantac : 1mg</b> <b>Primperan : 1 mg</b> <b>Bevacizumab 820 ml</b> <b>Rincage</b>	