



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tebessi –Tebessa-

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

En : Science biologique

Option : Pharmaco-toxicologie

Par :

M^{elle}. BEGHIL KHAIRA M^{elle}. BENDAIKHA RYMA
M^{elle}. DEBANE SAMAR

Intitulée :

**Étude de l'hémato- toxicité causé par la
Chimiothérapie dans la région d'Alger (Exemple
sur les patients atteints de cancer du sang)**

Devant le jury :

Dr. Rouabhi Rachid	M.C.A	Université de Larbi Tebessi - Tebessa	Président
Dr. Goudjil Taher	M.C.B	Université de Larbi Tebessi - Tebessa	Rapporteur
Dr. Gasmî Salim	M.C.A	Université de Larbi Tebessi - Tebessa	Examineur

Date de soutenance : 13/06 / 2022

ملخص

مع التطور الاقتصادي وتغير نمط الحياة، أصبح تواتر أمراض السرطان أكثر أهمية، وعلى الرغم من أن نظامنا الغذائي يحتوي على نظام تعديلي، يبقى السرطان مهرباً منه.

إن النهج العلاجي لمرض السرطان يركز أساساً على العلاج الكيميائي الذي يشتمل على أدوية مضادة للسرطان تؤثر خصوصاً على الخلايا الورمية التي تتميز بقدرة تكاثرية فائقة. غير أن هذه الأدوية تسبب آثار جانبية سامة تكون في غالب الأحيان حادة ومزمنة، التسمم الدموي واحد من هذه الآثار الرئيسية.

من أجل التحقيق في السمية الدموية للعلاج الكيميائي، أجرينا دراسة على مجموعة تجريبية تتكون من 25 شخص يعانون من سرطان الدم وتم علاجهم على مستوى المستشفى العسكري محمد الصغير النقاش والمجموعة الشاهدة التي تتكون من 25 شخص سليم لا يعانون من أمراض يمكن أن تؤثر على نتائج دراستنا.

من أجل معرفة التأثيرات السامة للأدوية المضادة للسرطان، أجرينا فحص مقاييس الدم المختلفة (كريات الدم الحمراء، كريات الدم البيضاء، الصفائح الدموية....) والكيمياء الحيوية (الترونساميناز، اليوريا، الكرياتينين..).

أظهرت التحليلات الإحصائية لمقارنة المقاييس البيولوجية بين الأشخاص المصابين بالسرطان وتحت تأثير العلاج الكيميائي والأشخاص الذين لا يعانون من أمراض اختلافات كبيرة في التوازن الدموي والكيميائي الحيوي.

الكلمات المفتاحية: السرطان، سرطان الدم، المرضى، العلاج الكيميائي، السمية الدموية.

Abstract

With economic development and a change in lifestyle, the frequency of cancers has become more and more important, although our organism has a regulatory system, cancer remains an escape from it.

The clinical treatment of cancer chiefly relies on the chemotherapy whose drugs essentially destroy cancer cells which have a great proliferating capacity. Unfortunately, these cancer treatments cause many acute and long-term toxic side effects. Hepatotoxicity is one of these major side effects.

In order to investigate the hematological toxicity of chemotherapy treatments, we carried out a study on an experimental group (n = 25) made up of persons suffering from leukemia and treated at the DR MOHAMED SGHIR NEKACHE Hospital. And a control group which is made up of 25 healthy persons who have no illnesses that could affect the results of our study.

In order to know the influence exerted by the toxic effects of anticancer drugs, we carried out the assay of the various Hematological (FNS), biochemical parameters (TGO, TGP, urea, creatinine ...).

Statistical analysis of the comparison of biological parameters between persons with cancer receiving chemotherapy treatment and healthy persons showed significant differences in the hematological and biochemical balance.

Key words: cancer, leukemia, the patients, chemotherapy, hematological toxicity.

Résumé

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

L'approche thérapeutique du cancer repose principalement sur la chimiothérapie dont les anticancéreux affectent essentiellement les cellules tumorales qui sont à fort pouvoir prolifératif. Malheureusement, ces médicaments suscitent plusieurs effets toxiques, aigus ou chroniques. L'hépatotoxicité est l'une de ces effets majeurs.

Dans le but d'investiguer la toxicité hématologique des traitements par la chimiothérapie, nous avons réalisé une étude sur un groupe expérimental (n=25) constitué des patients atteints de cancer du sang et traités au niveau de l'hôpital DR MOHAMED SGHIR NEKACHE (Alger).

Et un groupe de contrôle qui 'est constitué de 25 patients sains qui ne présentent aucunes maladies pouvant affecter les résultats de notre étude.

Afin de connaître l'influence exercée par les effets toxiques des anticancéreux, on a réalisé le dosage des différents paramètres hématologiques (FNS), biochimiques (ASAT, ALAT urée, créatinine...).

L'analyse descriptive de la comparaison des paramètres biologiques entre les patients atteints de cancer et recevant un traitement de la chimiothérapie et les personnes sains a montré des différences significatives du bilan hématologique et biochimique.

Mots clés : cancer, cancer de sang, les malades, chimiothérapie, toxicité hématologique.

Dédicace

Au nom d'Allah, le tout miséricordieux, le très miséricordieux, tout d'abord je tiens à remercier le tout puissant de m'avoir donné le courage et la patience pour arriver à ce stade afin de réaliser ce travail que je dédie :

À ma très chère grand-mère (Baya) qui n'a jamais cessé de prier pour moi

À ma très chère mère pour ses encouragements et son soutien

À mon très chère père « DEBENE MEBAREK » à la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, tu es une source inépuisable de tendresse de patience, ta prière et ta bénédiction m'ont été un grand secours tout au long de ma vie quoique je puisse dire et écrire je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance puisse dieu tout puissant te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur

À mon petit et adorable frère « RABIE » ma source de bonheur et de réconfort, je t'aime de tout mon cœur

À mes chers sœurs « RYMA » « KHAIRA » mes Âmes d'amour, je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie

À mes oncles « FAYCEL, MOUHAMMAD, BILAL, SEDAM, YUCEF mes tantes SOUAD, LINDA, NAAMA, FATMA, NAJAT et à tous mes cousines et mes cousins.

SAMAR

Dédicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :

À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. À toi mon père "MOKDAD", tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

À ma très chère mère : quoi que je fasse ou que je dise, je ne me saurai point te remercier comme il se doit ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mes très chers frères "TAKI" "AYMEN" que je les aime beaucoup pour ses soutiens moraux et leur conseils précieux tout au long de mes études que dieu vous garde pour moi

À mon très cher frère « MONDER » à tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère,

En gage de mon profond estime pour l'aide que tu m'as apporté tu m'as soutenu reconforter et encouragé. Je t'aime frère

À ma sœur "Ahlam" cela fait cinq ans que tu partages la vie de mon frère, celle de notre famille, et la mienne par la même occasion. Ma grande sœur, je te dis merci et je te souhaite bonheur et prospérité.

La richesse de ma vie mes sœurs « SAMAR » « KHAIRA » vous êtes les deux que je suis toujours heureuse, de voir vous êtes la main qui m'aide à me relever quand je me sens triste, c'est vous qui méritez le mieux à mes yeux le titre de meilleures amies. Merci pour tout je vous aime.

À tous les membres de ma famille et toute personne qui porte le nom "BENDAIKHA"

Mes amis

À toutes personnes qui connaissent.

RYMA

Dédicace

Je remercie tout d'abord Dieu tout puissant de m'avoir donné le courage, la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Je dédie ce modeste travail :

À ma très chère mère "Aïcha"

Je vous remercie pour toute le soutien et l'amour que vous me porter depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours puisse dieu vous accorder santé, bonheur, et longue vie.

À mon très cher père "Omar"

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue heureuse.

À mon cher frère "ABD EL KARIME" aucune phrase ne saurait exprimer toute l'affection et l'amour que j'ai pour toi, ton attention et tes encouragements m'ont toujours aidé à aller de l'avant tu es un frère formidable que dieu te protège et t'offre le bonheur.

À mon cher frère "KHALLED" A tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels : se consolider et se pérenniser encore plus.

Ames adorables sœurs a Sana et Djamilia je vous souhaite une vie pleine de bonheur, dieu vous protéger et vous garde.

À mes très chère amies « SAMAR et RYMA ». Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux compter je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.

À toute ma famille Particulièrement mes oncles OMAR et SALEM, et toutes mes cousines, "LAILA, HANEN, SAMEH, CHAIMA, IHEB", Que Dieu le tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

À mes très chère amies Samar et Rima. Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des Sœurs sur qui je peux compter je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.

A toutes mes amies Spécialement, "NADIA", "HANA", "ASMA", "INTISAR". Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

KHAIRA

Remerciements

Tout d'abord nous tenons à exprimer notre gratitude à « Dieu » qui nous a donné la force et le courage pour surmonter toutes les difficultés et de mener à bien ce modeste travail.

Nous exprimons notre sincère gratitude à notre encadreur monsieur

GOUDJIL Taher chef département de Biologie à l'université de Tébessa pour son honorable aide dans Orientations de ce travail, pour sa patience, sa gentillesse et ses précieux conseils au cours de ce travail.

Nous adressons nos respectueux remerciements à Monsieur ROUABEHI Rachid, d'avoir accepté de présider le jury et à monsieur GASMI Salim d'avoir accepté d'examiner notre humble travail.

Nous n'oublierons certainement pas de remercier tous les enseignants qui ont assuré notre formation le long des cinq années que nous avons passées au département de biologie. On leur souhaite la santé et la prospérité.

Nous tenons également à remercier sincèrement toute personne ayant collaboré de loin ou de près à la réalisation de ce travail, en particulier Docteur GASMI Salim.

Enfin, nous dédions ce mémoire à nos parents, nos frères et nos sœurs pour leur soutien, en leur souhaitant des jours les plus beaux.

Sommaire

Remerciements	
Dédicace.....	
المخلص	
Abstract	
Résumé	
Liste des tableaux.....	
Liste des figures	
Liste des symboles	
Introduction.....	

Partie Bibliographiques

Chapitre 1 : Cancer

1.Cancer.....	1
1.1. Généralité de cancer	Error! Bookmark not defined.
1.2. Epidémiologie du cancer.....	1
2.Transformation cancéreuse.....	4
2.1. Carcinogénèse	4
2.2. Différents agents de l'environnement conduisant au développement d'un cancer	5
2.3. Trois familles de gènes impliquées dans la carcinogénèse	5
2.3.1. Oncogènes	5
2.3.2. Gènes suppresseurs	5
2.3.3. Gènes de maintien de l'intégrité.....	6
3.Causes de cancer	6
3.1. Mutations génétiques.....	6
3.2. Altération endogène	6
3.3. Risques dites environnementaux	7
4.Diagnostic	7
5.Traitement du cancer	7
5.1. Objectifs du traitement	7
5.2. Choix de la stratégie thérapeutique	8
5.3. Types de traitements.....	8
5.3.1. Chirurgie	8
5.3.2. Radiothérapie	9
5.3.3. Traitements médicamenteux	9

Chapitre 2 : Cancer du sang

1.Cancer du sang	13
1.1. Définition.....	13
1.2. Épidémiologie descriptive du cancer du Sang	13
1.3. Types de cancer du sang	14
2.Vascularisation tumorale	17
3.Statut clinique	18
3.1. Classification de Binet.....	19
3.2. Stadification du cancer du sang	19
4.Facteurs de risques	19
4.1. Facteurs génétiques.....	20
4.2. Styles de vie	20
4.2.1. Tabagisme.....	20

4.2.2. Alcool.....	20
4.2.3. Benzène.....	20
4.2.4. Respire du formaldéhyde.....	20
4.3. Certain Traitements :	21
4.4. Facteurs environnementaux	21
4.4.1. Rayonnements ionisants	21
4.4.2. PCB et dioxines	22

Chapitre 3 : Chimiothérapie

1.Chimiothérapie.....	24
1.1. Définition.....	24
1.2. Types de la chimiothérapie.....	24
1.3. Agents de la chimiothérapie	24
1.3.1. Agents alkylants	25
1.3.2. Inhibiteurs des topoisomérases	25
1.3.3. Antimitotiques	26
1.3.4. Agents intercalants	26
1.3.5. Agents scindant.....	26
1.3.6. Antimétabolites	26
1.4. Action d'une chimiothérapie	26
1.5. Choix du traitement de la chimiothérapie.....	28
1.6. Effets secondaires de la chimiothérapie.....	28
1.6.1. Toxicité digestive	28
1.6.2. Toxicité cutanée.....	29
1.6.3. Toxicité rénale	32
1.6.4. Toxicité hépatique.....	32
1.6.5. Toxicité pulmonaire	32
1.6.6. Toxicité cardiaque	32
1.6.7. Toxicité des gonades.....	33
1.6.8. Toxicité unguéale.....	33
2.Toxicités hématologiques	34
2.1. Définition.....	34
2.2. Anémie.....	34
2.2.1. Définition	34
2.2.2. Épidémiologie de l'anémie.....	35
2.2.3. Cause de l'anémie	35
2.2.4. Traitement de l'anémie	35
2.3. Leucopénie	36
2.4. Thrombopénie.....	36
3.Influence de la chimiothérapie sur les paramètres biochimiques.....	37

Partie pratique

1.Matériels	39
1.1. Objectifs d'étude	39
1.2. Lieu et période de l'étude.....	39
1.3. Population d'étude	39
1.3.1. Population cible.....	39
1.3.2. Population témoin.....	40
1.4. Déroulement de l'enquête	40
1.5. Produits et réactifs utilisés	40
1.6. Agents de chimiothérapies utilisés	41
2.Méthodes biologiques	41

2.1. Aspects pratiques d'une chimiothérapie au niveau de DR MOHAMED SGHIR NEKACHE.	41
2.2. Mesure des paramètres hématologiques	42
2.3. Mesure des paramètres biochimiques	42
2.3.1. Aspartate aminotransférase	42
2.3.2. Alanine aminotransférase	43
2.3.3. Urée	43
2.3.4. Créatinine	44
Résultats	46
1. Variations des paramètres hématologiques chez les malades et les témoins:	46
1.1. Variations du nombre des globules rouges chez les malades et les témoins	46
1.2. Variations de nombre des plaquettes sanguines chez les malades et les témoins	47
1.3. Variations de nombre d'Hémoglobine chez les malades et les témoins	48
1.4. Variations des taux d'hématocrites chez les malades et les témoins	48
1.5. Variations du nombre de globules blancs chez les malades et les témoins	49
2. Détermination des variations biochimiques chez les patients cancéreux après cures de chimiothérapie	49
2.1. Bilan hépatique	49
2.1.1. Variations du taux des transaminases chez les patients cancéreux	49
2.2. Bilan rénal	51
2.2.1. Variations du taux de l'urée chez les malades et les témoins	51
2.2.2. Variations du taux de créatinine chez les malades et les témoins	51
Discussion	52
1. Discussion des paramètres hématologiques	52
1.1. Globules rouges	52
1.2. Hémoglobine	53
1.3. Plaquettes sanguines	53
1.4. Globules blancs	54
1.5. Hématocrite	55
2. Discussion des paramètres biochimiques	55
2.1. Urée	55
2.2. Créatinine	55
2.3. Transaminases (ASAT /ALAT)	56
Conclusion	57
Références bibliographiques	59

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification anatomopathologique des cancers.....	3
Tableau 2: stadification du cancer du sang.....	19
Tableau 3: Recommandation de la prise en charge de l'anémie chimio-induite.....	36
Tableau 4: Grades de Thrombopénie selon l'OMS.....	37
Tableau 5: Les produits utilisés (selon les fiches techniques respectives).....	40
Tableau 6: Description des anticancéreux administrés aux patientes cancéreuses.....	41

Liste des figures

Figure 1: Incidence du cancer dans le monde pour l'année 2018.....	2
Figure 2: Comparaison de la vasculature normale et tumorale.....	18
Figure 3: Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique	27
Figure 4: Variations du nombre des globules rouges chez les malades et les témoins	46
Figure 5: Variations des plaquettes sanguines chez les malades et chez les témoins	47
Figure 6: Variations de taux d'hémoglobine chez les malades et chez les témoins.....	48
Figure 7: Variations des taux d'hématocrites chez les malades et chez les témoins	48
Figure 8: Variations du nombre de globules blancs chez les Malades et chez les témoins	49
Figure 9: Variations du taux d'ASAT chez les malades et chez les témoins.....	50
Figure 10: Variations du taux d'ALAT chez les malades et chez les témoins.....	50
Figure 11: Variations du taux de l'urée chez les Malades et chez les témoins	51
Figure 12: Variations du taux de créatinine chez les Malades	51

Liste des symboles

% : pourcentage

5Fu : 5-fluorouracile

Acs: American cancer society

Adn: acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine amino transférase

ARN : **Acide** ribonucléique

ASAt : Aspartate amino transférase

ASE : **agent** stimulant l'Erythroïdèse

C (onc) : proto-oncogène

CIRc : Centre international de recherche sur le cancer

Co2 : dioxyde de carbone

EDTA : Acide éthylène diamine tètrea_cétique

G - CSF: Granulocytes - colony stimulating factor

GB : globules blancs

GR : globules rouges

Hb : Hémoglobine

HTC : hématocrite

LAL : leucémies aiguës lymphoblastique

LDH : lactate déshydrogéné

LLA : La leucémie lymphocytaire aiguë

LLC : La leucémie lymphocytaire chronique

LMA : leucémie myéloïde aiguë

LMC : Leucémie myéloïde chronique

MDH : Malate déshydrogénase

NACLO : Hypocrite

NADH : Nicotinamide adénine nucléotide

NCI : national cancer institut

NH4 : ammoniac

NVc : nausées et vomissements chimique

NVCI : nausées et vomissements chimio _induit

Oms : organisation mondiale de la santé

Orl : oto-rhino_ Laryngologie

PLT : placettes

PNN : **polynucléaires** neutrophiles

R1 : réactif 01

R2 : réactif 02

Rb : gène de Rétinoblastome

RcP : Réunion pluridisciplinaire

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

SMP : syndrome main-pied

TnM : tumorno des ganglions métastasés

Tp53 : tumor protéine

UV : Ultraviolet

Introduction

Introduction

Le cancer est une maladie laborieuse et pesante, considérée comme la maladie du siècle ; elle constitue la deuxième cause de mortalité en Algérie et dans le monde : près d'un décès sur six dans le monde est dû au cancer. Depuis quelques années, la prise en charge des avant une opération chirurgicale, à limiter les risques de récives après l'intervention chirurgicale ou à traiter des localisations secondaires de la tumeur. Patients atteints du cancer a connu un développement remarquable, grâce à l'avancée technologique et la découverte des molécules innovantes qui ont permis la mise en place du dépistage, le diagnostic précoce de la maladie et de ce fait ; une meilleure maitrise des protocoles thérapeutiques (**BOUKSIL *et al.*, 2019**)

Principalement, le traitement du cancer consiste à éliminer la tumeur et à supprimer les cellules cancéreuses, en ciblant leur ADN ou des cibles sur ces cellules. Ces traitements ont pour but de : guérir le patient ; réduire le risque de récive ; augmenter la durée de vie ; améliorer la qualité de vie (**Institut National du Cancer, 2008**).

Par le fait des variabilités et des complexités du corps, il y a globalement plusieurs armes thérapeutiques spécifiques pour le traitement des cancers, La décision thérapeutique dépend des caractéristiques du cancer tels que les comorbidités et les caractéristiques histologiques précises (type histologique, grade, expression des récepteurs hormonaux) (**Gligorov *et al.*, 2017**)

Une chimiothérapie est un traitement qui utilise des produits chimiques. Ces médicaments sont extraits de végétaux ou sont produits en laboratoire par synthèse. Ils agissent contre les cellules cancéreuses, d'où leur nom de médicaments antitumoraux ou anticancéreux. Éliminer, ou qu'elles se trouvent, les cellules cancéreuses présentes dans l'organisme. La chimiothérapie peut ainsi servir à réduire la taille d'une tumeur (**centre clinique de la porte de saint cloud 2021**)

Les effets secondaires de la chimio- thérapie sont fréquents, ils sont non systématiques, modérés et temporaires. Ils sont directement liés au type de médicaments administrés, à leurs doses, à leur association avec d'autres médicaments, à la réaction individuelle de chaque patient, ainsi qu'à son état général.

Les effets secondaires sont variables d'une cure de chimiothérapie à l'autre (**Institut National du Cancer, 2008**).

Dans certains cas la chimiothérapie cause une toxicité hématologique par le biais d'une perturbation des cellules fabriquées dans la moelle osseuse, qu'il s'agisse des globules rouges et des plaquettes ou des globules blancs. Or, ces cellules jouent un rôle important dans le bon fonctionnement du corps (**Damien, 2011**).

Pour contribuer à une meilleure connaissance de l'hémo-toxicité de la chimiothérapie chez une population des personnes atteints du cancer du sang, nous avons mené une étude au service d'oncologie de l'hôpital DR MOHAMED SGHIR NEKACHE (Alger) dans une période qui commence de 01 décembre 2021 à 15 décembre 2021. Ce présent travail consiste à mettre en évidence le point sur :

- Le rappel théorique traiter certaines sections : cancer, cancer du sang, la chimiothérapie, la toxicité hématologique de la chimiothérapie ...
- Une étude de 25 cas des personnes atteints de cancer du sang et 25 cas témoins (sains) dans la wilaya d'Alger.

L'objectif de cette étude consiste à identifier les risques hématologiques liés aux traitements par chimiothérapie.

Partie
Bibliographiques

Chapitre 1

Cancer

1. Cancer

1.1.Généralité de cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment, en échappant aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de sa multiplication. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases.

[Site (1)].

- **Selon l'OMS :**

Le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. Il est fait référence à ce processus sous le terme de dissémination métastatique.

[Site (2)].

1.2.Epidémiologie du cancer

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

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme (14,5 %), suivi par le cancer de la prostate (13,1 %), puis le cancer colorectal (10,9 %).

Par contre chez la femme, le cancer du sein occupe la première place avec 24,2 %, suivi par le cancer du poumon (13,8 %) et le cancer colorectal (9,5%). (**All-cancers-fact-sheet.pdf ; GLOBOCAN, 2018**).

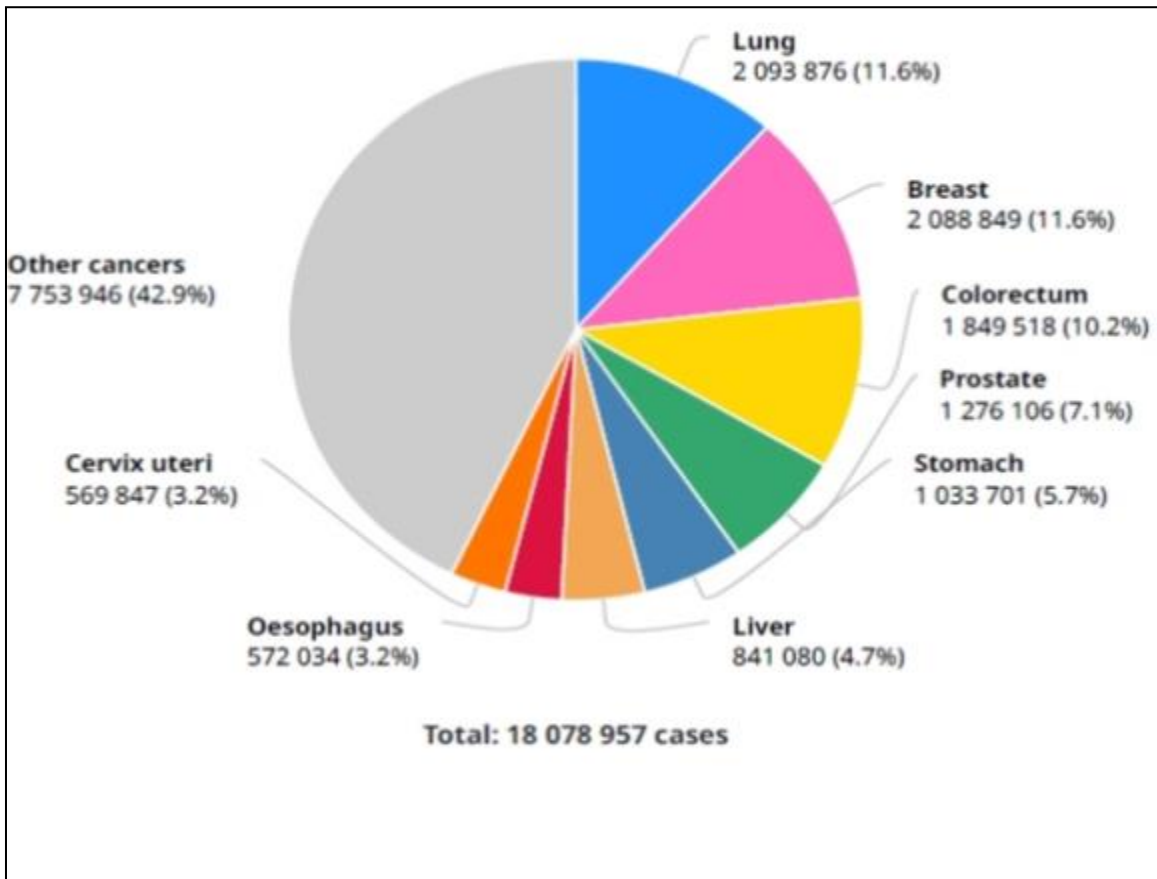


Figure 1: Incidence du cancer dans le monde pour l'année 2018.

(All-cancers-fact-sheet.pdf ; GLOBOCAN, 2018).

En Algérie, le cancer représente la deuxième cause de mortalité (après les maladies Cardiovasculaires) avec un pourcentage de 21%

[Site (3)].

1.3. Physiopathologie du cancer

Le cancer est d'origine monoclonale. La capacité de se diviser, de se spécialiser, mais aussi de mourir est inscrite dans le génome de chacune des cellules qui composent l'organisme humain. Le déclenchement et l'arrêt de la prolifération cellulaire (mitose), l'entrée dans un processus de différenciation ou de mort cellulaire (apoptose) résultent de l'intégration au niveau cellulaire de multiples signaux, positifs et négatifs.

Au niveau tissulaire, l'équilibre entre la différenciation et la mort cellulaire est sous le contrôle de multiples boucles de régulations enchevêtrées. On imagine, de ce fait, la Complexité et la vulnérabilité d'un tel système qui assure la cohésion, le bon fonctionnement et l'intégrité d'un organisme.

Sous l'effet de certains facteurs comme le tabac, le soleil, certains agents chimiques ou physiques, certains virus, ou spontanément, le génome humain subit constamment des lésions

qui sont normalement réparées. Si elles échappent à toute régulation, les cellules s'engagent alors dans un processus anarchique qui conduit, par accumulation successive d'anomalies génétiques, au développement du cancer.

La cellule cancéreuse se caractérise par sa malignité, puisqu'elle échappe aux mécanismes physiologiques de régulation de sa prolifération.

Les caractéristiques phénotypiques de la cellule cancéreuse sont :

- Perte de l'inhibition de contact
- Indépendance par rapport aux facteurs de croissance
- Perte de dépendance vis-à-vis d'ancrage ;
- Immortalité ;

Tumorigénicité. (Mongaret *et al.*, 2016), (Tubiana, 2008).

1.4.Types de cancer

Différents types de cancers ont été répertoriés et classés selon :

- L'organe principal : comme le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la prostate, Le cancer du foie, le cancer du rein, le cancer buccal et le cancer du cerveau ;
- Le tissu à partir duquel ils se développent : (classification anatomopathologique).

(Vincent Lévy *et al.*, 2019).

Le tableau ci-dessous représente la Classification anatomopathologique des cancers.

Tissus	Tumeurs	
Epithélium	Glandulaire Malpighie Urothélial	Adénocarcinome Carcinome épidermoïde Carcinome Urothélial
Conjonctif	Fibroblastique Adipeux Muscle strié Muscle lisse	Fibrosarcome Liposarcome Rhabdomyosarcome Léiomyosarcome
Hématopoïétique	Leucémie, Lymphome	
Germinal	Tératocarcinome	
Neuroectodermique	Mélanome	

Tableau 1: Classification anatomopathologique des cancers. (Somogyi *et al.*, 2007).

2. Transformation cancéreuse

2.1.Carcinogénèse

La carcinogénèse décrit tous les mécanismes et les facteurs impliqués dans la transformation de la cellule. Plusieurs types d'inducteurs et de nombreuses étapes sont en cause dans la cancérisation d'une cellule saine (**HONTAAS, 2014**).

- **Étapes de la carcinogénèse**

Les expériences réalisées sur des modèles cellulaires animaux montrent que la cancérogenèse peut être schématiquement divisée selon trois phases : *l'initiation, la promotion et la progression*.

a. Initiation

L'initiation est une étape ponctuelle correspondant à l'altération du génome d'une cellule normale lui conférant la propriété d'échapper aux régulations cellulaires : altérations de l'ADN d'origine endogène (erreurs au cours de la duplication de l'ADN), effet des radicaux libres sur l'ADN, altérations induites par des facteurs environnementaux cancérogènes. Une altération de l'ADN (mutation) n'est transmise aux cellules dérivant de la cellule « initiée », que si elle n'est pas destinée à mourir et si les altérations de l'ADN ne sont pas réparées (**rapport ANSES 2011**).

b. Promotion

La promotion est une phase relativement longue au cours de laquelle la cellule initiée va proliférer et conduire progressivement au développement de cellules mutées. Divers facteurs endogènes (facteurs de croissance et hormones) ou exogènes (toxiques chimiques, facteurs alimentaires, etc.), du fait de leur action répétitive, vont déréguler certains des mécanismes qui contrôlent la multiplication cellulaire.

c. Progression

La progression est une phase complexe qui consiste en la vascularisation de la tumeur (angiogénèse) et en l'acquisition de la capacité d'invasion (métastases). [**Site (4)**].

2.2. Différents agents de l'environnement conduisant au développement d'un cancer

a. Agents initiateurs :

Ils induisent une lésion définitive de l'ADN (ex : mutation, cassure). Souvent, ces carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques. Exemples

- Carcinogènes chimiques : hydrocarbures polycycliques aromatiques (pétrole, tabac), amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc), agents alkylants...etc.
- Virus (hépatite B), Radiations.

b. Agents promoteurs :

Ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs. Exemples :

- Esters de phorbol (huile de croton) ;
- Hormones : œstrogènes (cancer du sein) ;
- Nutrition : alcool (tumeurs ORL), graisses alimentaires (cancers coliques) ;

Cancer de la vessie (**Costes *et al.*, 2005**).

2.3. Trois familles de gènes impliquées dans la carcinogénèse

2.3.1. Oncogènes

Un oncogène aussi appelé proto-oncogène (c-onc) est un gène dont l'expression est susceptible de conférer un phénotype cancéreux à une cellule normale eucaryote. En effet, les oncogènes commandent la synthèse de protéines stimulant la division cellulaire (appelées oncoprotéines) ou inhibant la mort cellulaire programmée (ou apoptose). Les oncogènes sont responsables d'une prolifération cellulaire anarchique prédisposant au développement de cellules cancéreuses. (**Doralaty, 2021**).

2.3.2. Gènes suppresseurs

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction bi-allélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction. Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la *TP53*, [**Site (5)**].

2.3.3. Gènes de maintien de l'intégrité

Des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base) (Costes, *et al.*, 2005). Il a été également proposé une classification des gènes impliqués dans l'oncogenèse par rapport à leur fonction. Les gènes de maintien de l'intégrité codent des protéines capable de surveiller l'intégrité du génome et qui réparent les erreurs détectées, C'est le cas par exemple du gène codant pour la protéine TP53, qui est également un gène considéré comme un gène suppresseur de tumeur (Robert, 2006).

3. Causes de cancer

3.1. Mutations génétiques

Le cancer est dû à des altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire. Le cancer est une maladie résultante d'altérations de l'ADN cellulaire, survenant dans 90% des cas dans les cellules somatiques.

Ces anomalies de l'ADN peuvent être d'origine génétique ou épi génétique et sont transmissibles aux cellules filles. Dans 10% des cas, il s'agit d'un cancer héréditaire.

L'une des caractéristiques définissant le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. Il est fait référence à ce processus sous le terme de dissémination métastatique. Les métastases sont les principales causes de décès par cancer (Bezzaz *et al.*, 2019).

3.2. Altération endogène

Sont provoquées en partie par des molécules issues de notre métabolisme comme les espèces réactives à l'oxygène. Chaque jour notre ADN subit des millions d'agressions de la part de ces molécules mais dans la très grande majorité des cas, celles-ci sont réparées de manière très efficace. Néanmoins, il suffit d'une défaillance dans la réparation d'un gène important pour enclencher ou favoriser un processus de transformation cellulaire. Des travaux suggèrent que les systèmes de réparation de l'ADN ont une efficacité qui diminue avec l'âge.

Les mutations peuvent également apparaître suite à des erreurs causées par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN et même lors de la recombinaison génétique (brassage entre les matériels génétiques parentaux) (Aouni *et al.*, 2018).

3.3. Risques dites environnementaux

Des agressions répétées de l'ADN des cellules par certains produits (radon, pollution atmosphérique, particules fines, d'origine professionnelle tels que l'amiante ou certains solvants) ou par des rayonnements (d'origine nucléaire ou solaire) favorisent l'apparition de cellules cancéreuses (Carol, 2017).

4. Diagnostic

Le diagnostic. Après une période de doutes, d'exams médicaux, d'attente, d'anxiété et de questionnements, la personne est convoquée pour rencontrer le médecin afin d'obtenir un diagnostic. Lorsqu'un diagnostic de cancer est prononcé, le patient sera informé du type de cancer ainsi que du stade d'évolution de ce dernier. Cette information est primordiale et déterminera l'ensemble des traitements qui seront offerts au cancéreux. Le type de cancer indique en fait le site initial du cancer. Il sera donc question, par exemple, d'un cancer du sein, de la gorge, des poumons, du cerveau, des os, etc. La liste des différents types de cancer les plus fréquemment répertoriés au Canada est présentée à l'appendice A. Pour ce qui est du stade de la maladie, elle est déterminée selon un système appelé le TNM System. Ce code

Permet d'identifier l'ampleur de la tumeur. En fait, l'acronyme TNM fait référence à Tumeur (tumors), ganglions lymphatiques (nodes) et métastases (metastasis) (Edge *et al.*, 2010)

5. Traitement du cancer

5.1. Objectifs du traitement

L'objectif du traitement peut être :

- **Curatif** : permet la réémission voire, dans certains cas, la guérison du malade ;
- **Palliatif** : adapte en vue de freiner l'évolution de la maladie afin de garantir la meilleure qualité de vie possible. (Site (6) ; Estève *et al.*, 2016).

5.2. Choix de la stratégie thérapeutique

Elle repose sur plusieurs techniques de chirurgie, de radiothérapie, et plusieurs traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, hormonothérapie et immunothérapie). Ces trois types de traitement ne sont pas nécessairement utilisés, et selon le cas, ils peuvent être prescrits seuls ou en association, de façon concomitante ou séquentielle. Le choix thérapeutique est fait dans une équipe thérapeutique associant des professionnels de la santé de différentes disciplines oncologiques, spécialistes d'organes, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes, pharmaciens, etc.

Les décisions peuvent concerner la stratégie diagnostique et thérapeutique initiale ou lors d'une rechute, ou bien la décision de soins palliatifs. Ce choix tient compte du type de cancer, de son évolution et de sa localisation, des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse au traitement dépendant de la maladie (réponse, échappement) et du patient (âge, antécédents médicaux et comorbidités, tolérance au traitement, considérations socioculturelles et préférences du patient). (Estève *et al.*, 2016 ; Schwab, 2017).

5.3. Types de traitements

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer est multidisciplinaire. Elle fait appel à différentes spécialités dont les plus connues sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Depuis quelques années, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de l'hormonothérapie, de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. Le projet thérapeutique ainsi élaboré est personnalisé et peut-être modulé en fonction de l'évolution tumorale. (Schwab, 2017).

5.3.1. Chirurgie

Elle est d'autant plus efficace lorsqu'elle est précoce et quand la tumeur n'est pas encore métastasée. La chirurgie carcinologique est restée pendant de nombreuses années le seul traitement anticancéreux disponible, actuellement, elle s'intègre dans un projet thérapeutique. Sa mise en œuvre nécessite une discussion collégiale pluridisciplinaire. Elle doit être planifiée et impose la connaissance au préalable de la nature histologique de la tumeur. Cela nécessite la réalisation de biopsies ou de résections endoscopiques. Il convient, quand la preuve de la nature cancéreuse de la lésion est faite, de réaliser un bilan d'extension afin de discuter de l'opportunité d'un traitement néoadjuvant. Enfin, il est important de connaître les limites du geste chirurgical qui ne traite pas la maladie micro-métastatique. Cette dernière requiert l'instauration d'un traitement adjuvant comme la chimiothérapie. La chirurgie carcinologique s'intègre donc dans

une stratégie thérapeutique même si elle reste, dans plus de 80% des cas, le recours thérapeutique majeur. Elle peut être palliative dans des cancers à des stades avancés en situation d'urgence (Talbert *et al.*, 2011 ; RICHARD, 2011 ; Antoni *et al.*, 2016).

5.3.2. Radiothérapie

La radiothérapie ; comme les autres traitements anticancéreux, s'inscrit dans un projet thérapeutique, elle apparaît cependant quasi incontournable puisqu'elle est programmée dans les 2/3 des schémas thérapeutiques. Les protocoles de radiothérapie sont définis principalement en fonction du type de la tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade. (Antoni *et al.*, 2016).

Il existe différents types de radiothérapie :

- **La radiothérapie externe** : Utilise plusieurs types de rayonnement

- Des photons : qui sont capables de pénétrer profondément dans le corps tout en épargnant la peau, utilisés pour les tumeurs profondes (exemple : cancer du côlon);

Des électrons : qu'il faut administrer en doses élevées jusqu'à quelques centimètres de la surface de la peau et une petite dose au-delà, utilisé pour les traitements superficiels, par exemple les cancers de la peau.

- Des protons : l'énergie de dépôt nécessite une extrême précision, ce qui limite donc la dose non désirée. Ils sont utilisés pour les cancers pédiatriques, les cancers du crâne et certaines tumeurs de la colonne vertébrale. (Elsevier, 2018).

- **Curiethérapie (brachythérapie)**

La source radioactive est implantée à l'intérieur du corps du malade, soit dans la tumeur ou dans une zone à proximité immédiate de la zone à traiter, utilisée dans les cancers de la prostate, du col de l'utérus, du sein ou de la peau.

- **Radiothérapie métabolique**

Elle repose sur l'administration par voie orale ou intraveineuse d'éléments radio-Pharmaceutiques qui vont se fixer sur les cellules cancéreuses et les détruire, utilisée dans le cancer de la thyroïde ou les métastases osseuses. (Hennequin *et al.*, 2013).

5.3.3. Traitements médicamenteux

5.3.3.1. Chimiothérapie toxique

La chimiothérapie est un traitement général dont l'objectif est de réduire les récurrences, elle peut être systémique ou régionale. Les cancers du stade 0 et I ne sont pas concernés par la

chimiothérapie. Dans le cas des cancers avancés au stade I, III et N, la chimiothérapie est administrée après la chirurgie, elle peut être utilisée dans plusieurs situations :

- En préopératoire afin de réduire le volume d'une tumeur et faciliter l'exérèse : traitement Néoadjuvant ;
- En postopératoire, afin de compléter le geste chirurgical et éviter les récives : traitement adjuvant ;
- En association à la radiothérapie, afin d'augmenter la sensibilité de la tumeur à cette dernière : traitement chimio radio concomitant ;
- En situation de cancers disséminés ou métastatiques, ou ils sont utilisés en différentes lignées:
 - Première lignée : traitement utilisable en première intention ;
 - Deuxième lignée : traitement utilisable en cas d'échec ou d'intolérance à la première lignée de traitement ;
 - Troisième lignée : traitement utilisable en cas d'échec ou d'intolérance à la deuxième lignée de traitement. (Vuillet *et al.*, 2014 ; Hallouët *et al.*, 2015).

5.3.3.2.Hormonothérapie

Il s'agit de médicaments qui suppriment ou réduisent le taux ou l'action des hormones susceptibles de favoriser le développement de la tumeur. Les cancers présentant une sensibilité aux traitements hormonaux sont les cancers du sein, de la prostate, de la thyroïde, de l'endomètre, et également, mais a moindre degré, du testicule, de l'ovaire et du rein. Les médicaments appartenant à cette famille peuvent agir de deux manières pour empêcher la prolifération de ces tumeurs hormono-dépendantes :

- Soit en bloquant la production des hormones, tels que l'anastrozole et l'exemestane qui empêchent l'action de l'aromatase (enzyme nécessaire pour la transformation des androgènes en cestrogènes) ;
- Soit en s'opposant à l'action des hormones, tels que : fulvestrant, tamoxifene qui sont des médicaments anti-cestrogènes. Ils entrent en compétition avec les cestrogènes et occupent-les récepteurs présents à la surface des cellules bloquant ainsi leur effet stimulant des cellules cancéreuses. (Clere *et al.*, 2018).

5.3.3.3.Immunothérapie

L'utilisation de ces médicaments repose sur le postulat selon lequel l'organisme est capable de détecter la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses et de les éliminer. L'utilisation d'immunomodulateurs a pour objectif de stimuler le système immunitaire

afin d'accroître l'élimination de cellules cancéreuses, il s'agit principalement des interférons et de l'Interleukine-2

-Interférons : sont des cytokines produites par les macrophages et les lymphocytes non T, non B et ayant 3 actions principales : une action immunomodulatrice portant sur l'immunité cellulaire, une action anti prolifératrice et une action antivirale. Les interférons alpha-2a et alpha-2b possèdent des indications dans le traitement de certaines leucémies, lymphomes et autres pathologies cancéreuses.

-Interleukine-2: c'est un facteur de croissance de lymphocytes T permettant la prolifération et l'activation de ces cellules. Elle est utilisée dans le traitement de certaines formes métastatiques du cancer rénal et de mélanome malin. (Antoni *et al.*, 2019 ; Elsevier, 2013).

5.3.3.4. Thérapies ciblées

C'est les thérapies dirigées contre des cibles moléculaires présentes sur la cellule cancéreuse et jouent un rôle dans sa transformation et dans sa prolifération néoplasique. Les cibles moléculaires concernées peuvent être responsables de la transformation néoplasique ou des anomalies moléculaires contribuant à la progression tumorale. (Faure, 2015).

Chapitre 2

Cancer du sang

1. Cancer du sang

1.1.Définition

Les cancers du sang sont liés à un dérèglement d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines soit matures, soit immatures qui fabriquent les globules rouges, globules blancs dont les lymphocytes et les plaquettes au niveau de la moelle osseuse ; la moelle osseuse située dans les os est l'endroit où sont fabriquées et où se développent les cellules sanguines avant d'arriver dans le sang.

Les cancers du sang regroupent plusieurs maladies dont certaines comme le myélome se développe dans la moelle osseuse qui est dans tous les os, les lymphomes dans les ganglions et les leucémies dans la moelle osseuse et dans le sang.

L'évolution de ces maladies est variable selon le type de maladie et selon les patients.

[Site (7)].

1.2.Épidémiologie descriptive du cancer du Sang

Une enquête nationale réalisée en 2013 permet de retenir les points suivants :

- **35 000** nouveaux cas d'hémopathies malignes dont plus de 2/3 de nature lymphoïdes sont rapportés. Les hémopathies les plus fréquentes représentent 50% des nouveaux cas,
 - Myélome multiple
 - Leucémie lymphoïde chronique (LLC) / lymphome lymphocytaire
 - Lymphome diffus à grandes cellules B
 - Syndromes myélodysplasiques
- Les leucémies représentent presque 25% des nouveaux cas d'hémopathies malignes.
- Chez les enfants (<15ans), les leucémies aiguës représentent 29% des cancers. Dans 80% des cas ce sont des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). 75% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 6 ans.
- Chez l'adulte c'est la leucémie aiguë myéloblastique qui est la plus fréquente, la LAL ne représentant que 20% des leucémies aiguës.
- La survie à 5 ans chez l'enfant traité pour une leucémie aiguë a fortement augmenté pour les LAL. Elle est proche aujourd'hui de 90% pour les LAL de loin les plus fréquentes. (**Aurélie, 2017**).

1.3.Types de cancer du sang

L'apparition de la leucémie peut être aiguë (apparition soudaine) ou chronique (apparition lente). Dans la leucémie aiguë, les cellules cancéreuses se multiplient rapidement. Dans la leucémie chronique, la maladie progresse lentement et les premiers symptômes peuvent être très légers.

Les leucémies sont également classées en fonction du type de cellules qui sont touchées. Les leucémies impliquant des cellules myéloïdes sont appelées leucémies myéloïdes ou myélogènes. Les cellules myéloïdes sont des cellules sanguines immatures qui deviennent normalement des granulocytes ou des monocytes. La leucémie impliquant des lymphocytes est appelée leucémie lymphocytaire. (**Maurie, 2022**).

Il existe quatre principaux types de leucémie :

a. Leucémie lymphocytaire aiguë (LLA)

La leucémie lymphocytaire aiguë (LLA) progresse rapidement, remplaçant les cellules saines qui produisent des lymphocytes fonctionnels par des cellules leucémiques qui ne peuvent pas se développer correctement. Les cellules leucémiques sont transportées par la circulation sanguine vers d'autres organes et tissus, notamment le cerveau, le foie, les ganglions lymphatiques et les testicules, où elles continuent à se développer et à se diviser. La croissance, la division et la propagation de ces cellules leucémiques peuvent entraîner un certain nombre de symptômes, dont certains peuvent ressembler à ceux de la grippe. Ils comprennent, entre autres, la fatigue, l'essoufflement, la fièvre et la facilité à faire des bleus ou à saigner.

La LLA se développe lorsque des modifications de l'ADN (mutations) amènent la moelle osseuse à produire trop de lymphocytes anormaux (un type de globules blancs). Les lymphocytes sont censés aider à combattre les infections, mais ceux produits par les patients atteints de la LLA sont incapables de le faire correctement.

La prolifération de ces cellules anormales évince également d'autres types de cellules sanguines saines.

On ne sait pas exactement ce qui provoque les mutations à l'origine de la LLA, mais certains facteurs peuvent augmenter le risque. Les facteurs de risque de TOUS sont les suivants:

- Être de sexe masculin, blanc et âgé de plus de 70 ans.
- Avoir des antécédents de chimiothérapie ou d'exposition aux radiations

La LAL peut être diagnostiquée à l'aide d'analyses sanguines et d'une ponction et d'une biopsie de la moelle osseuse, qui consistent à extraire un échantillon de moelle osseuse et un minuscule morceau d'os, puis à étudier les cellules au microscope.

Parmi les options de traitement courantes de la LAL, citons :

- la chimiothérapie
- la radiothérapie
- Greffe de cellules souches
- la thérapie ciblée (*Hairy cell leukemia treatment, 2021*)

b. Leucémie myéloïde aiguë (LMA)

La leucémie myéloïde aiguë (LMA), également appelée leucémie myélogène aiguë, leucémie myéloblastique aiguë, leucémie granulocytaire aiguë ou leucémie non lymphocytaire aiguë, est une forme de cancer du sang et de la moelle osseuse à croissance rapide.

Comme la LLA, la LMA entraîne une surproduction de globules blancs anormaux dans la moelle osseuse, ce qui a pour effet d'éliminer les cellules sanguines saines et de nuire à la capacité de l'organisme à combattre les infections.

Les facteurs de risque de la LMA sont les suivants

- être un homme
- le tabagisme
- Avoir déjà reçu un traitement de chimiothérapie ou avoir été exposé à des radiations

Certains symptômes peuvent ressembler à ceux de la grippe, comme la fièvre, la fatigue et les sueurs nocturnes. D'autres comprennent des ecchymoses ou des saignements faciles et une perte de poids.

Des analyses de sang, une aspiration et une biopsie de la moelle osseuse font partie des tests qui peuvent être effectués pour diagnostiquer ce cancer.

Le traitement peut inclure :

- Une chimiothérapie
- la radiothérapie
- Greffe de cellules souches
- une thérapie ciblée (*Treating hairy cell leukemia, 2018*).

c. Leucémie lymphocytaire chronique (LLC)

La leucémie lymphocytaire chronique (LLC) est un cancer à croissance généralement lente qui débute dans les lymphocytes de la moelle osseuse et s'étend au sang. Il peut également se propager aux ganglions lymphatiques et à des organes tels que le foie et la rate. La LLC se développe lorsque des lymphocytes anormaux se développent en trop grand nombre, évinçant les cellules sanguines normales et empêchant l'organisme de combattre les infections. Environ 25 % de tous les cas de leucémie sont des LLC et, selon l'American Cancer Society (ACS), une personne sur 175 risque de développer une LLC au cours de sa vie. La LLC ressemble à la LLA, mais elle est chronique au lieu d'être aiguë, mais elle est chronique au lieu d'être aiguë, ce qui signifie que sa croissance est plus lente et qu'elle met plus de temps à provoquer des symptômes. Lorsqu'elle provoque des symptômes, ceux-ci peuvent inclure un gonflement des ganglions lymphatiques (cou, aisselles, estomac ou aine), de la fatigue, de la fièvre, une infection, une perte de poids, etc. Diverses analyses sanguines peuvent être utilisées pour aider à diagnostiquer la LLC.

À ce moment-là, la nécessité d'un traitement peut être réévaluée. Les options thérapeutiques courantes sont les suivantes :

- la thérapie ciblée
- la chimiothérapie
- la radiothérapie
- l'immunothérapie

(Adult acute myeloid leukemia treatment, 2020).

d. Leucémie myéloïde chronique (LMC)

La leucémie myéloïde chronique (LMC), également appelée leucémie myélogène chronique, débute dans les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse puis, avec le temps, se propage au sang. Finalement, la maladie se propage à d'autres parties du corps.

La LMC se développe lentement, mais lorsqu'elle commence à provoquer des symptômes, ceux-ci peuvent inclure la fatigue, la fièvre, la perte de poids et une hypertrophie de la rate. Environ la moitié des cas de LMC sont diagnostiqués par une analyse de sang avant l'apparition des symptômes. Environ 15 % des leucémies sont des LMC, selon l'ACS.

Les options de traitement comprennent :

- La thérapie ciblée
- la chimiothérapie
- Immunothérapie Greffe de cellules souches

(*Advances in leukemia research, 2021*).

2. Vascularisation tumorale

- L'oxygène est apporté aux cellules par les globules rouges qui circulent dans un réseau de vaisseaux sanguins. Le manque d'oxygène (hypoxie) est le stress le plus agressif pour notre corps, qui doit pouvoir y réagir en quelques secondes. Si la situation perdure, les cellules meurent.
- La formation des vaisseaux est un processus nommé angiogenèse. Ce processus complexe nécessite pendant le développement embryonnaire la coordination spatiale et temporelle de plusieurs sortes de cellules produisant de nombreux types de facteurs. Ces facteurs sont des protéines qui stimulent (facteurs pro-angiogéniques) ou inhibent (facteurs anti-angiogéniques) ce processus et qui sont en équilibre chez l'adulte, produisant un état de « repos dynamique » qui s'active en cas de blessure. (**Vestweber *et al.*, 2009**).

Lorsque les cellules d'une tumeur se multiplient, celles qui sont au centre s'éloignent progressivement des vaisseaux sanguins et se trouvent en hypoxie. Dans les tumeurs on observe que la concentration de l'ensemble des facteurs pro et anti-angiogéniques est augmentée mais que la balance est en faveur de ces derniers, ce qui déclenche l'angiogenèse et permet le développement tumoral. Le système vasculaire tumoral est très imparfait : il n'y a pas d'artères ou de veines, mais seulement des vaisseaux indifférenciés, peu fonctionnels qui transportent mal le sang donc l'oxygène. Ce réseau est en perpétuel remaniement, alors que celui des tissus normaux est stable. Une tumeur peut ainsi être vue comme une blessure qui ne se répare jamais. Les cellules cancéreuses sont donc très généralement en situation d'hypoxie malgré un nombre de vaisseaux parfois important.

- Les cellules du système immunitaire (représentées en vert sur la figure) et les anticorps sont en permanence transportés par le sang dans tous nos tissus pour le défendre contre les agressions externes et les cellules cancéreuses. La mauvaise vascularisation des tumeurs, mais également la production de facteurs visant à diminuer les défenses immunitaires aboutissent à une forte diminution de la surveillance immunitaire dans les tumeurs ce qui facilite leur croissance. (**Gavard *et al.*, 2007**).

La figure 02 représente Comparaison de la vasculature normale et tumorale

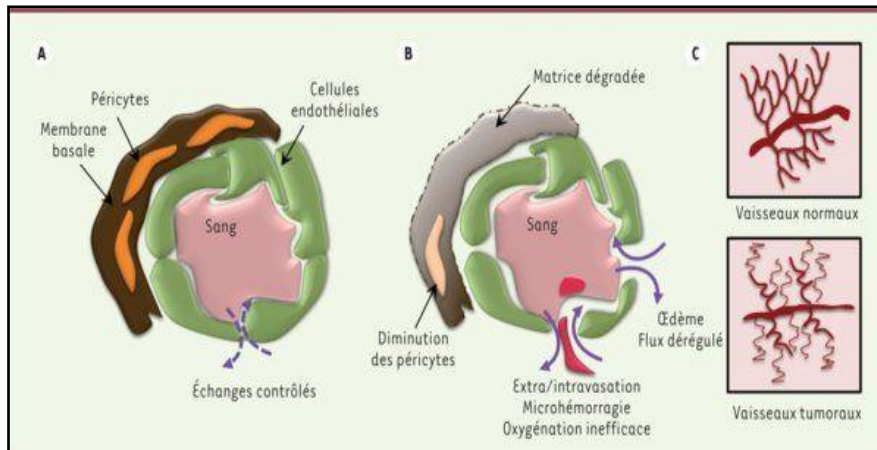


Figure 2: Comparaison de la vasculature normale et tumorale.

Comparaison de la vasculature normale et tumorale. A. Les cellules endothéliales tapissent la paroi des vaisseaux et sont étroitement reliées entre elles par des jonctions cellule-cellule. Elles forment, en interaction avec les péricytes et la matrice basale, une barrière qui régule finement le passage des fluides et des macromolécules. B. Dans un contexte tumoral, la perte de l'intégrité des jonctions cellulaires contribue au dysfonctionnement de la barrière endothéliale et à une perméabilité accrue. Les vaisseaux sanguins sont dépourvus de péricytes, dilatés, irréguliers et désorganisés. C. La morphologie globale de l'arbre vasculaire, qui suit une organisation stéréotypée dans les vaisseaux normaux, se caractérise par un profil aberrant des vaisseaux tumoraux.

3. Statut clinique

La stadification décrit ou classe un cancer en fonction de la quantité de cancer présente dans le corps et de son emplacement lors du diagnostic initial. C'est ce qu'on appelle souvent l'étendue du cancer. On se sert de l'information révélée par les examens pour savoir quelle est la taille de la tumeur, quelles parties de l'organe sont atteintes par le cancer, si le cancer s'est propagé à partir de son lieu d'origine et où il s'est propagé. Votre équipe de soins à recours au stade pour planifier votre traitement et prévoir l'issue (votre pronostic).

La stadification des cancers du sang, comme la leucémie lymphoïde chronique (LLC), diffère de celle des autres cancers puisque la LLC ne forme pas de tumeur solide. La LLC est un cancer des cellules du sang et de la moelle osseuse, là où de nouvelles cellules sanguines se forment. Le stade de la maladie se base sur le nombre de cellules sanguines et la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques, à la rate ou au foie. (**Leukemia & Lymphoma Society, 2017**).

3.1. Classification de Binet

La classification de Binet est constituée de 3 stades, soit A, B et C. Ces stades se basent sur le nombre de globules rouges et de plaquettes dans le sang ainsi que sur le nombre de régions de tissu lymphatique enflé. Les régions de tissu lymphatique comprennent la rate, le foie et les ganglions lymphatiques du cou, des aisselles et des aînés.

3.2. Stadification du cancer du sang

Stade A	Stade B	Stade C
-Le nombre de lymphocytes est plus élevé que la normale. -Le nombre de globules rouges et de plaquettes est normal. -Il y a moins de 3 régions de tissu lymphatique enflé. -La LLC de stade A est à risque faible.	-Le nombre de lymphocytes est plus élevé que la normale. -Le nombre de globules rouges et de plaquettes est normal. -Il y a au moins 3 régions de tissu lymphatique enflé. -La LLC de stade B est à risque moyen.	-Le nombre de lymphocytes est plus élevé que la normale. -Le nombre de globules rouges ou de plaquettes ou bien des deux est bas. -Il y a des régions de tissu lymphatique enflé. -La LLC de stade C est à risque élevé.

Tableau 2: stadification du cancer du sang.

4. Facteurs de risques

Des facteurs de risque Méconnus Ace jour, on ne connaît pas bien les facteurs de risque qui déclenchent la transformation et la multiplication incontrôlée des plasmocytes. Dans 20% des cas, la maladie se développe sans symptôme et sera découverte au détour d'un bilan sanguin de routine Le plus souvent, le myélome multiple est évoqué en présence de symptômes peu spécifiques comme une fatigue, une anémie, des douleurs osseuses.

4.1. Facteurs génétiques

Certaines affections sont liées à une hausse du risque de cancer, dont la leucémie, attribuable à une mutation génétique héréditaire, soit un changement dans un gène. Ces affections portent le nom de syndromes du cancer familial ou de syndromes du cancer héréditaire. La plupart des syndromes du cancer familial sont rares. Ils peuvent causer le cancer tant chez l'enfant que chez l'adulte. (**Gentry *et al.*, 2013**).

4.2. Styles de vie

On estime que toutes les formes de cancers malins, y compris les cancers du sang, sont dues à des mutations génétiques. Dans le cas précis de la leucémie, l'anomalie génétique impliquée entraînerait des troubles au niveau des cellules souches de la moelle osseuse. Ce serait la cause des leucémies, celles-ci se caractérisant par une croissance désordonnée des cellules sanguines.

(La propriété de Medi Resource Inc. 1996 – 2022.)

4.2.1. Tabagisme

Fumer du tabac accroît le risque d'apparition de certains types de leucémie, et il peut faire augmenter le risque pour d'autres types.

(International Agency for Research on Cancer (IARC). Volume 100E: Personal Habits and Indoor Combustions. 2012)

4.2.2. Alcool

Leucémie est un « cancer du sang ». Le tabac est en cause dans un cas de leucémie myéloïde aiguë sur cinq. Les substances cancérigènes de la fumée du tabac aboutissent dans la circulation sanguine, où elles provoquent des dommages.

(Fondation privée des Hôpitaux universitaires de Genève, 2014)

4.2.3. Benzène

On trouve le benzène dans l'essence sans plomb et il est utilisé dans l'industrie chimique. Une personne peut respirer du benzène au travail ou dans l'environnement général ou lors de l'emploi de certains produits. Le benzène accroît le risque de leucémie (**Linnet, *et al.*, 2006**)

4.2.4. Respire du formaldéhyde

Certaines études ont démontré que respirer du formaldéhyde accroît le risque de leucémie. Les ouvriers d'usine, les travailleurs de l'industrie chimique, les embaumeurs et

d'autres personnes peuvent être en contact avec du formaldéhyde au travail. Les embaumeurs risquent davantage d'être atteints de leucémie puisqu'ils ont tendance à être en contact avec le formaldéhyde pendant une plus longue période et qu'ils en utilisent davantage au travail.

(Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2015).

L'embonpoint et l'obésité sont des facteurs de risque possibles de la leucémie. Cela veut dire qu'on a observé un lien entre ces facteurs et la leucémie, mais qu'on ne possède pas suffisamment de preuves pour affirmer que ce sont des facteurs de risque.

L'embonpoint et l'obésité sont des facteurs de risque possibles de la leucémie. Cela veut dire qu'on a observé un lien entre ces facteurs et la leucémie, mais qu'on ne possède pas suffisamment de preuves pour affirmer que ce sont des facteurs de risque.

(Saber *et al.*, 2013).

4.3.Certain Traitements :

- Chimiothérapie comme les cytostatiques ou les immunosuppresseurs (notamment dans le cadre du traitement de la maladie de Hodgkin) ;
- Radiothérapie, la leucémie survenant en moyenne 6 ans plus tard ;
- L'utilisation d'agents inhibant la topoisomérase II (épipodophylotoxines et anthracyclines) destinés à traiter des tumeurs solides entraîne des leucémies dans les 2 ans qui suivent ;
- Les traitements destinés à lutter contre la goutte. **(Yang *et al.*, 2019).**

4.4.Facteurs environnementaux

4.4.1. Rayonnements ionisants

L'exposition aux rayonnements ionisants a été évoquée à propos des risques de leucémies, de lymphome non-Hodgkiniens et hodgkiniens et de myélomes multiples. La leucémie a été le premier cancer associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants Dans la cohorte des survivants de Hiroshima et Nagasaki. De nombreuses études ont ensuite confirmé une augmentation du risque de leucémie en lien avec une exposition aux rayonnements ionisants, pour l'ensemble des leucémies à l'exclusion des leucémies lymphoïdes chroniques **(Ron, 1998 ; Unsclear, 2000)** et des leucémies de type T de l'adulte **(Preston, 1994).**

4.4.2. PCB et dioxines

Les observations impliquant les acides phénoxyacétiques dans le risque de lymphome non hodgkinien ont amené à s'interroger sur le rôle des dioxines.

Une revue récente d'études de cohortes professionnelles a conclu à l'absence de risque d'hémopathie maligne (**Cole, 2003**). Ce point de vue a toutefois été fortement controversé au vu de la littérature récente (Steenland, 2004), qui appuie le classement de l'exposition aux dioxines dans le groupe 1 des cancérogènes certains par le CIRC (CIRC, 1997). Un excès d'hémopathies malignes, et notamment de leucémies myéloïdes, de lymphomes de Hodgkin et de lymphomes non hodgkinien, a été observé dans les zones contaminées à la suite de l'accident de Sevezo (**Bertazzi, 2001**).

Chapitre 3

Chimiothérapie

1. Chimiothérapie

1.1. Définition

La chimiothérapie fait appel à des médicaments qui visent à empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier ou qui détruisent celles déjà présentes dans l'organisme. Elle tente ainsi d'inhiber la croissance de la maladie et d'obtenir une régression de la tumeur cancéreuse qui peut se traduire par une rémission partielle de quelques mois à plusieurs années. Plus du tiers des personnes atteintes de cancer peuvent maintenant bénéficier d'une rémission complète et d'une guérison éventuelle de leur maladie. Plusieurs cancers, comme la maladie de Hodgkin, la leucémie, les lymphomes, le choriocarcinome, les tumeurs testiculaires et certains sarcomes, peuvent être guéris grâce à la chimiothérapie. D'autres cancers que l'on croyait incurables, tel le cancer du sein, répondent très bien au traitement par chimiothérapie, surtout s'il est administré tôt dans le processus de la maladie.

[Site (7)].

1.2. Types de la chimiothérapie

Il existe différentes chimiothérapies

a. Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante elle est proposée avant une chirurgie afin de diminuer la taille de la tumeur, faciliter l'opération et diminuer le risque de récurrence

b. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante Souvent proposée à la suite d'une intervention chirurgicale, elle permet de détruire les cellules cancéreuses encore présentes, de diminuer les risques de récurrence et de métastases.

c. Chimiothérapie palliative

La chimiothérapie palliative (C'est-à-dire sans possibilité de guérison): elle est réalisée au stade métastatique, lorsque les cellules cancéreuses se sont diffusées dans l'organisme. Elle traite les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps.

(Dr Jean-Baptiste Méric).

1.3. Agents de la chimiothérapie

Il existe de nombreux agents chimio thérapeutiques qu'on regroupe en différentes catégories (classes) selon leur façon d'agir. Associer des agents chimio thérapeutiques de différentes classes peut rendre le traitement plus efficace parce que les différents agents

attaquent les cellules cancéreuses à des moments différents de leur cycle de croissance. Cela peut aussi permettre de prévenir la résistance et d'aider à réduire le risque de réapparition du cancer (récidive).

[Site (8)].

- Parmi les types de chimiothérapie, on compte les suivants

1.3.1. Agents alkylants

Les divers composés cytotoxiques utilisés en clinique exécutent leur action anticancéreuse selon des voies distinctes et ils agissent sur des cibles moléculaires différentes. **(Moradell, et al., 2004).**

La principale cible des agents anticancéreux connus est l'ADN, source de l'information génétique de la cellule. Les agents alkylants induisent une déformation de la double hélice de l'ADN, empêchant ainsi la réplication de celui-ci. **(Starha et al., 2010 ; Amr et al., 2009).**

On peut distinguer des classes de médicaments agissant directement sur l'ADN (Alkylants, intercalants) et d'autres indirectement (antimétabolites, inhibiteurs de la Transcription et de la réplication).

(Stehlikova et al., 2002).

Les agents alkylants forment des adduits covalents avec les acides nucléiques de l'ADN, entraînant des troubles de la transcription et de la réplication de l'ADN, des substitutions de bases ou des excisions de bases et des ruptures d'ADN. Les familles, toutes des produits de synthèse, sont :

- Les dérivés de la moutarde à l'azote ou phosphamides
- Les aziridines: la Mitomycine C
- Les nitroso-urées : la Fotémustine
- Les sels de Platine
- Les alkylsulfonates
- Les triazènes
- Les éthylène-imines
- Divers : la Bendamustine, le Pipobroman,

1.3.2. Inhibiteurs des topoisomérases

Par inhibition des ADN topoisomérases I ou II, ils induisent des anomalies conformationnelles de l'ADN.

1.3.3. Antimitotiques

Leur cible est la tubuline cytoplasmique dont la polymérisation/dépolymérisation est indispensable à la formation du fuseau mitotique. Le résultat final sera le blocage de la cellule en mitose. Deux classes se distinguent par leur mode d'action :

- Les alcaloïdes de la Pervenche ou vinca-alcaloïdes: surnommés « Poisons du fuseau », ils inhibent la polymérisation de la tubuline.
- Les texanes : ils inhibent la dépolymérisation de la tubuline.

1.3.4. Agents intercalants

Les agents intercalant ou antibiotiques cytotoxiques Ces agents s'insèrent entre deux brins d'ADN empêchant la réplication et la transcription par inhibition de l'ADN et l'ARN polymérases. Il existe deux familles :

- Les anthracyclines.
- Les anthracènediones : la Mitoxantrone.

1.3.5. Agents scindant

Ils provoquent une dégradation de l'ADN par cassure. Le seul représentant de cette classe est la bléomycine.

1.3.6. Antimétabolites

Les bases puriques et pyrimidiques sont essentielles à la synthèse de l'ADN, les folates participent à la synthèse de ces bases. Les antimétaboliques sont des analogues structuraux :

- Des bases purines
- Des bases pyrimidiques
- De l'acide folique

Par inhibition enzymatique du cycle des folates (antagonistes de l'acide folique), par inhibition de la biosynthèse des bases puriques (analogues des purines) ou par des bases pyrimidiques (analogues des pyrimidines), ils enrayent la biosynthèse protéique et freinent la croissance tumorale. (Cazin et al., 2008).

1.4.Action d'une chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse fait intervenir des médicaments chargés d'interférer avec le fonctionnement cellulaire. Ils permettent ainsi d'obtenir :

La mort cellulaire, ce sont les médicaments cytotoxiques ;

L'arrêt de la prolifération cellulaire, ce sont les médicaments cytostatiques.

Les médicaments cytotoxiques ont un index thérapeutique étroit. Leurs effets indésirables sont très souvent la conséquence directe de leurs effets sur les cellules non tumorales. En effet, les altérations induites par ce type de médicament ne sont malheureusement pas spécifiques aux cellules cancéreuses. Les médicaments de chimiothérapie ciblent le matériel génétique des cellules capables de se diviser rapidement afin d'entraver la division cellulaire et donc la croissance de la tumeur. Ainsi, des tissus sains se renouvelant rapidement sont dans le même temps endommagés, par exemple les racines capillaires, la moelle osseuse et la muqueuse digestive. Ces toxicités dépendent de la dose et peuvent être à l'origine de sévères complications.

Les médicaments cytostatiques peuvent quant à eux être utilisés à des doses non toxiques. Leur effet aboutit à un retard de croissance de la tumeur. Ils peuvent être utilisés en association avec les médicaments cytotoxiques.

L'utilisation de plusieurs molécules chimiques, ou polychimiothérapie, est fréquente. En effet, l'association de plusieurs médicaments permet d'additionner leurs effets. Ces associations constituent les « protocoles de chimiothérapie ». Des traitements sont également souvent associés pour lutter contre les effets indésirables provoqués par la chimiothérapie. On parle dans ce cas de soins de support.

(Charline, 2018).

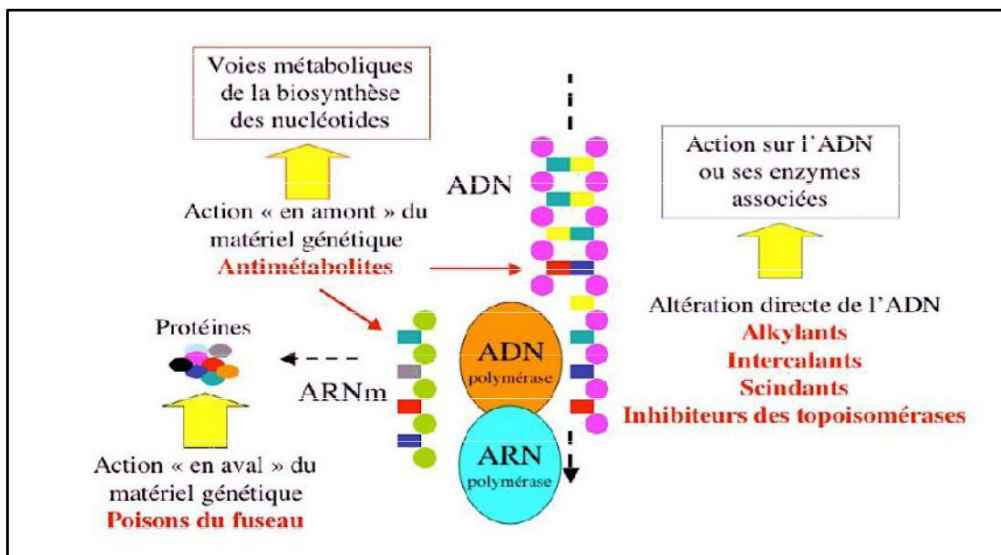


Figure 3: Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique (Carol, 2017).

1.5.Choix du traitement de la chimiothérapie

Le traitement par chimiothérapie, s'il a lieu d'être, peut débuter après la RCP, l'élaboration du PPS, le bilan pré-thérapeutique et l'accord du patient. Il suit un protocole rédigé à l'avance, définissant le nombre de produits à administrer, leurs doses, les voies d'administration et le volume de dilution des solutés. Il fait office de guide pour le médecin qui reste libre de le modifier au vu de l'évolution de la maladie et de l'état physique et psychologique du patient. Le protocole est choisi parmi des protocoles référencés en fonction du stade de la maladie, de ses caractéristiques et de l'état de santé du sujet. (Tubiana, 2011).

1.6.Effets secondaires de la chimiothérapie**1.6.1. Toxicité digestive****a. Nausée et vomissements**

Les nausées ou envie de vomir sont commandées par le système nerveux végétatif et s'accompagnent d'une impression d'avoir l'estomac plein, des sueurs, d'une pâleur et d'une tachycardie. Un état nauséux intense ou persistant est plus désagréable que des vomissements périodiques.

Le vomissement se définit comme l'expulsion active du contenu de l'estomac voire de la partie haute de l'intestin grêle par la bouche. Il s'agit d'un réflexe faisant intervenir les muscles respiratoires et abdominaux.

Les Nausées et Vomissements Chimio-Induits (NVC) représentent un effet indésirable important pouvant influencer la poursuite du traitement: refus du patient, fatigue, troubles hydroélectriques, déshydratation, hospitalisation, .. On trouve trois catégories de NVCI:

- Immédiats. Ils surviennent dans les 24 heures après le début de la chimiothérapie.
- Retardés. Au-delà des 24 premières heures, ils sont moins intenses mais peuvent durer plusieurs jours.

Anticipés. Déclenchés par des stimuli visuels ou olfactifs à l'arrivée sur les lieux de la chimiothérapie après plusieurs cures, leur intensité est fonction de l'intensité des vomissements immédiats. (Tubiana, 2011).

b. Diarrhée

La diarrhée se définit comme l'émission de selles trop fréquentes, trop abondantes et trop liquides. Dans le cadre de la toxicité de la chimiothérapie, il s'agit d'une diarrhée aigue sécrétoire avant tout, apparaissant dans les 24 à 96 heures qui suivent la fin du traitement. Elle

est la conséquence à la fois de la réduction de l'absorption intestinale et de la sécrétion excessive d'eau et d'électrolytes. Les cellules de la muqueuse intestinale se divisant rapidement, elles seront très touchées par les anticancéreux. La diarrhée résulte du fait que les cellules immatures synthétisées en réponse sont sécrétoires. De plus, la destruction des villosités intestinales entraîne une diminution de l'absorption à ce niveau. Enfin, l'inflammation génère la sécrétion de facteurs tels les prostaglandines, leucotriènes et cytokines stimulant la sécrétion de fluide supplémentaire. (**Kornblau *et al.*, 2000 ; Viele, 2003**).

c. Constipation

La constipation associe un ralentissement du transit et une déshydratation des selles dont le poids sec est supérieur à 22% du poids total. Cliniquement, la personne constipée va à la selle moins de 3 fois par semaine. Le patient peut se plaindre également de plénitude, de distension abdominale, de flatulence, de nausées et de douleur. Physiologiquement, la constipation existe quand les résidus alimentaires progressent mal dans le gros intestin ou ne sont pas évacués dans l'intestin terminal. Les grades de toxicité selon le National Institut of Health s'échelonne à partir de symptômes occasionnels ou intermittents nécessitant l'utilisation occasionnelle de laxatif (Grade 1) à des conséquences mettant en jeu le pronostic vital : fécalome, obstruction intestinale, mégacôlon toxique (Grade 4). (**EVEN *et al.*, 2011 ; LETARTE, 2012**).

1.6.2. Toxicité cutanée

a. Alopécie

L'alopécie ou chute des cheveux et de tous les poils, y compris cils et sourcils, totale ou partielle, est un des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors des chimiothérapies. Qui n'a pas eu l'image d'une femme dépourvue de chevelure lorsque l'on parle du traitement par chimiothérapie ?

L'inhibition toxique des cellules souches de la matrice pileuse entraîne une fragilisation des cheveux qui se cassent sous l'effet d'une simple pression. La chute des cheveux débute environ 10 à 20 jours après le début de la chimiothérapie et n'est maximale qu'au bout d'un à deux mois, la durée de renouvellement des cheveux étant de 70 jours. Une alopécie retardée 3 à 6 mois après la fin du traitement, dite télogène, résulte du stress thérapeutique ou d'une anémie. La cotation de l'OMS classe les grades de toxicité du grade 1 (perte de cheveux) au grade 4 (alopécie irréversible), en passant par le grade 2 (alopécie modérée en plaque) et le grade 3 (alopécie complète mais réversible), alors que le NCI différencie deux cas : le grade I avec une perte de cheveux légère ou inégale inférieure à 50% et le grade 2 correspondant à une perte de

cheveux de plus de 50% avec impact psychologique. (Schveitzer, 2008 ; MADELAINE *et al.*, 2008).

b. Mucite et autres problèmes buccaux

La mucite buccale ou gastro-intestinale est une inflammation douloureuse de l'épithélium, de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent évoluant vers l'ulcération. Les autres troubles buccaux sont les aphtoses, la sécheresse buccale ou xérostomie, les gingivostomatites, les hémorragies et les infections. L'aphtose est diagnostiquée quand la muqueuse de la bouche est couverte de petites lésions ulcéreuses. Si ces lésions sont diffuses, il s'agit d'une stomatite ou mucite de la bouche.

Les mucites apparaissent sous la forme ulcéralive 7 à 14 jours après la cure et peuvent durer quelques semaines, le rythme de renouvellement muqueux étant compris entre 9 et 15 jours. Sont touchés la muqueuse labiale, les surfaces buccales, le plancher de la langue et du palais. Les manifestations cliniques passent d'un érythème avec des lésions aphtoides (Grade 1 de l'OMS) à une ulcération douloureuse avec edèmes et alimentation solide possible (Grade 2) puis à des lésions multiples où seule l'alimentation liquide est possible (grade 3) pour finir avec des ulcérations sévères où seule l'alimentation parentérale est envisageable (Grade 4). Une dysphagie, c'est-à-dire des difficultés à s'alimenter, et des douleurs de degrés variables sont toujours associés. La sécheresse buccale est due à la toxicité sur les glandes salivaires. Les infections sont causées par des bactéries ou champignons opportunistes s'installant chez le patient neutropénique. (MADELAINE *et al.*, 2008 ; Naidu *et al.*, 2004).

c. Troubles cutanés**- Xérose**

La sécheresse de la peau est très fréquente. Cliniquement, la peau est fendillée et sujette à des démangeaisons. La xérose évolue tout au long du traitement et peut aboutir à un eczéma. Les personnes les plus sensibles sont les personnes âgées, les personnes atopiques, les personnes avec une xérose préexistante ou traitées antérieurement par chimiothérapie.

- Prurit et urticaire

Toutes les classes utilisées en chimiothérapie sont susceptibles d'entraîner l'apparition d'un prurit puisqu'elles assèchent la peau. Les médicaments les plus allergisants sont le Doxorubicine, la Daunorubicine, la Cytarabine, la L-Asparaginase, la Paclitaxel, le Cisplatine, le Carboplatine et le Cyclophosphamide. Les thérapies ciblées déclenchent très souvent des éruptions prurigineuses acnéiformes. (Schveitzer, 2008 ; PIERARD *et al.*, 2007).

- Eruption acnéiforme et autres éruptions

Il s'agit d'une éruption papulo-pustuleuse monomorphe associée à un érythème sec, à un prurit et à un inconfort cutané. Elle touche les zones séborrhéiques du visage, du haut du tronc et du cuir chevelu. Apparaissant précocement dans les 10 jours suivant le début du traitement, elle touche 50 à 80% voire 60 à 100 % des patients traités par les molécules concernées et est prédictive de l'efficacité de celles-ci. Son évolution est favorable : elle régresse en 4 à 6 semaines sans interrompre ni modifier le traitement et est réversible à l'arrêt. (**MADÉLAINE et al., 2008 ; Naidu et al., 2004 ; Lobbedez, 2011 ; PIERARD, et al., 2007**).

- Syndrome Main-Pied

Appelé également érythrodysesthésie palmo-plantaire, il se présente sous la forme d'un érythème douloureux localisé sur la plante des pieds ou la paume des mains, souvent précédé de paresthésie et évoluant en quelques jours en une douleur à type de brûlure. Paresthésie et sensation de brûlure sont caractéristiques de la toxicité des cytotoxiques. Relativement fréquent (6 à 64%), il apparaît au cours des deux premiers cycles de chimiothérapie et est réversible en 2 à 3 semaines sans séquelles avec la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement. La ré-épithélialisation complète se fait en 4 à 8 semaines.

Les grades de l'OMS sont les suivants : dysesthésie et paresthésie puis douleur et/ou érythème puis érythème douloureux et enfin desquamation, douleur intense et ulcération.

Il est important de différencier le SMP dû aux cytotoxiques avec des paresthésies et zones luisantes ou aux thérapies ciblées avec zones d'hyperkératose et des décollements. Voici les médicaments en cause. (**MADÉLAINE et al., 2008 ; Naidu et al., 2004 ; Lobbedez, 2011**).

- Hyperpigmentation

La couleur de la peau peut être modifiée de différentes façons en fonction du cytotoxique utilisé. L'hyperpigmentation reste localisée à la peau ou se généralise au contraire en touchant cheveux, muqueuses, dents et ongles. Le 5-FU provoque une hyperpigmentation brune en macules due à une surcharge de mélanine dans les kératinocytes. (**Schweitzer, 2008 ; PHILIPPE, 2011**).

• Photosensibilisation

L'exposition au soleil pendant le traitement favorise l'hyperpigmentation cutanée de la chimiothérapie. Elle peut conduire à accélérer les processus de tous les effets indésirables touchant la peau, sur tout l'hyperpigmentation. (**PHILIPPE, 2011**)

1.6.3. Toxicité rénale

Certains produits de chimiothérapie peuvent avoir un effet toxique sur les reins.

L'atteinte rénale induite par la chimiothérapie n'induit aucun symptôme désagréable. Si le type de chimiothérapie administrée le justifie, il est important de la dépister par le dosage de la créatinine dans le sang avant chaque nouvelle administration, et de tenter de la prévenir en assurant une bonne hydratation avant et après l'administration de la chimiothérapie (**Buecher, 2009**).

1.6.4. Toxicité hépatique

L'inflammation du foie (ou toxicité hépatique) est rare lors des chimiothérapies. L'atteinte du foie ne se traduit que rarement par des symptômes, au moins à un stade précoce, mais elle peut être détectée par les analyses sanguines. La réalisation de prises de sang pour dosage des transaminases, des gamma-GT et de la bilirubine est parfois justifiée. L'apparition d'une jaunisse, éventuellement associée à une modification de la coloration des urines et des selles et à une envie de se gratter, témoigne d'une altération du fonctionnement du foie dont les causes peuvent être là encore variées : toxicité de la chimiothérapie, mais également hépatite associée (hépatite virale par exemple, souvent plus sévère lors d'une chimiothérapie) ou maladie cancéreuse elle-même. (**Buecher, 2009**).

1.6.5. Toxicité pulmonaire

Le G-CSF pourrait augmenter la toxicité pulmonaire de la chimiothérapie anticancéreuse, probablement par le biais d'une activation des polynucléaires neutrophiles. Des études cliniques et expérimentales sont nécessaires afin d'identifier précisément les situations dans lesquelles le G-CSF pourrait être responsable d'une augmentation de la toxicité épithéliale/endothéliale liée à la chimiothérapie et aux événements infectieux. Ces études pourraient aider les cliniciens à prévenir des événements pulmonaires certes rares, mais parfois sévères (SDRA), chez des patients bénéficiant clairement du G-CSF, lequel reste anodin dans plus de 99 % des cas (**Azoulay et al., 2002**).

1.6.6. Toxicité cardiaque

Parmi ces toxicités, la cardiotoxicité des anthracyclines est accrue si elle est associée au paclitaxel, au cyclophosphamide, à l'actinomycine D, à la mitomycine, à la dacarbazine, à la bléomycine, à l'étoposide, au cisplatine, au méthotrexate et à la vincristine qui modifient son métabolisme (**Wojtacki et al., 2000 ; Plana, 2011**).

La cardiotoxicité aiguë qui apparaît pendant ou peu de temps après l'administration du traitement. Elle se traduit cliniquement par des troubles du rythme, aussi bien supra ventriculaires que ventriculaires, compliqués chez certains patients d'une insuffisance cardiaque, d'une myo-péricardite ou d'anomalies électro cardiographiques comme des troubles de la repolarisation ou un allongement du QT sans symptomatologie clinique.

Cette cardiotoxicité est habituellement réversible et non dose-dépendante. Elle ne contre-indique pas la poursuite du traitement par anthracyclines. Cependant, des cas de cardiomyopathie aiguë et de mort subite ont aussi été rapportés.

Une cardiotoxicité subaiguë qui apparaît quelques semaines après l'administration du traitement et qui se présente cliniquement sous la forme d'une myocardite. Elle est rare mais responsable de 60% de mortalité (**Centre Hospitalier de Remiremont ; 2010**).

1.6.7. Toxicité des gonades

Les médicaments alkylants sont le groupe de médicaments cytostatiques qui entraînent le plus fréquemment des lésions irréversibles des gonades (**Hess *et al.*, 2001**).

1.6.8. Toxicité unguéale

En règle générale, les ongles sont souvent fragilisés et cassants pendant le traitement. La toxicité unguéale se traduit par différents mécanismes : l'hyperpigmentation à bandes longitudinales ou transversales ou à noircissement complet, la leuconychie (décoloration des ongles), le retard décroissance unguéal, la réduction de la tablette (partie dure et colorée) ou de la lunule (partie blanche) de l'ongle et les inflammations péri-unguéales ou paronychiées. L'onycholyse associe retard décroissance et réduction de la tablette et de la lunule. (**FRANCES, 2008**).

2. Toxicités hématologiques

2.1. Définition

La majorité des patients traités pour le cancer présente à un moment une perturbation de la fonction hématopoïétique (synthèse des cellules sanguines). Le cancer lui-même, par action directe sur les cellules souches de la moelle osseuse ou action indirecte en modifiant l'environnement médullaire, représente une des causes de désordres hématologiques en oncologie mais la cause principale reste l'administration d'une chimiothérapie. La myélotoxicité ou toxicité sur les cellules souches hématopoïétiques est la plus précoce et la plus fréquente des toxicités aiguës des anticancéreux.

La toxicité touche les cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation vers les 3 lignées cellulaires : leucocytes, érythrocytes et plaquettes, alors que les cellules souches auto-renouvelables sont épargnées. Il en résulte la réversibilité de cet effet indésirable sérieux et potentiellement mortel. Il est le plus souvent réversible, non cumulatif et dose-dépendant mais avec certains cytotoxiques comme les Nitroso-urées, la Mitomycine C, le Busulfan et le Carboplatine présentent des toxicités cumulatives, retardées et durables. Les thérapies ciblées peuvent augmenter la toxicité hématologique des cytotoxiques lorsqu'elles sont utilisées en association. (MADELAINÉ *et al.*, 2008 ; Lobbedez *et al.*, 2011).

2.2. Anémie

2.2.1. Définition

L'anémie est la conséquence de la diminution du taux de globules rouges, appelés également érythrocytes ou hématies. Elle est définie par un taux d'Hémoglobine (Hb) plasmatique atteignant moins de 11g/dl chez la femme et 12g/dl chez l'homme. La toxicité est inconstante et souvent associée à des signes de dysérythropoïèse d'où le fait que l'anémie soit très souvent normocytaire (érythrocytes de taille normale), normo ou hypochrome (taux Hb diminué) avec un taux de Ferritine et de réticulocytes élevés. Les globules rouges ont une demi-vie plus longue (120 jours) que les globules blancs, ils seront moins affectés par la chimiothérapie et l'anémie n'apparaîtra qu'après le cumul de doses de plusieurs cures. Les anémies causées par une hémolyse aiguë sont rares et résultent d'une toxicité spécifique (comme pour la Mitomycine C).

(Schveitzer, 2008 ; MADELAINÉ, *et al.*, 2008 ; LETARTE, 2012).

2.2.2. Épidémiologie de l'anémie

L'anémie était retrouvée chez plus d'un tiers des patients (39,3 %) et chez plus de la moitié (53,7 %) de ceux traités par chimiothérapie ou radiothérapie. L'anémie due à une chimiothérapie a été étudiée principalement dans le cas de traitements au platine, qui entraînent dans jusqu'à 40% des cas une anémie symptomatique, avec une fréquence variable selon le type de tumeur et le type de traitement (**Hess *et al.*, 2001**).

L'incidence de l'anémie progressait de 23,5 % lors du premier cycle à 77,3 % lors du sixième cycle de traitement par cisplatine, versus 32,9 % à 57,7 % lorsqu'il s'agissait de traitement sans cisplatine. La prévalence de l'anémie chez les patientes atteintes de cancers du sein ou de cancers gynécologiques était, respectivement, de 30,4 % et de 49,1 % (**Pérol *et al.*, 2009**).

2.2.3. Cause de l'anémie

Les causes possibles d'anémie chez un patient atteint d'un cancer sont nombreuses syndrome hémorragique, envahissement médullaire métastatique, syndrome hémolytique, carence vitaminique, A ces facteurs intrinsèques, s'ajoutent des facteurs extrinsèques comme la chimiothérapie à cause de son action toxique sur les précurseurs médullaires des globules rouges.

- **Molécules en cause**

Les sels de Platine sont fortement anémiant. Le Sunitinib, le Sorafénib et l'Everolimus provoquent une anémie dans plus de 50% des cas. Une méta-analyse a démontré que l'utilisation des thérapies ciblées en monothérapie augmentait le risque d'anémie. (**EVEN *et al.*, 2011 ; Lobbedez *et al.*, 2011 ; Barni *et al.*, 2012**).

2.2.4. Traitement de l'anémie

L'anémie est traitée par la transfusion de culots globulaires et l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée érythrocytaires ou Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE). L'utilisation des ASE n'est cependant pas indiquée si le patient ne reçoit pas de chimiothérapie. Les recommandations sont présentées dans le tableau ci-dessous. (**EVEN *et al.*, 2011 ; MADELAINE *et al.*, 2008**).

Taux Hémoglobiline		Traitements
< 8 g/dl	transfusion	Traitements parallèle
8 à 10 g/dl	ASE +/- transfusion	des autres causes
10 à 12 g/dl	ASE éventuellement	d'anémie
Taux cible : >12 g/dl		

Tableau 3: Recommandation de la prise en charge de l'anémie chimio-induite

2.3. Leucopénie

Ils sont normalement impliqués dans la lutte contre les infections. Leur diminution induite par la chimiothérapie est donc responsable d'une plus grande vulnérabilité vis-à-vis de celles-ci. Le taux le plus important à surveiller est celui des polynucléaires neutrophiles ou granulocytes. Lorsqu'il baisse, il est nécessaire d'éviter les contacts avec les personnes malades ou les enfants porteurs de maladies infectieuses aiguës et de contrôler quotidiennement la température. Lorsque celle-ci est comprise entre 38° et 38,5°, il faut la reconstrôler toutes les 4 heures. La fièvre est définie par une température supérieure ou égale à 38,5° ou supérieure à 38° de façon persistante. Dans cette situation de fièvre, de même qu'en cas de frissons importants sans fièvre, il est nécessaire de réaliser une prise de sang avec dosage des polynucléaires neutrophiles.

2.4. Thrombopénie

La chute du taux de thrombocytes (ou plaquettes) est due à la toxicité cumulative des anticancéreux sur la lignée mégacaryocytaire. Le nadir est plus tardif que pour les PNN: 2 à 4 semaines et la récupération des valeurs normales est plus lente: jusqu'à 6 semaines. Certains anticancéreux provoquent des thrombopénies non cumulatives par toxicité spécifique sur les plaquettes. Le risque majeur de la thrombopénie est l'hémorragie, non corrélée au taux de plaquettes mais devenant importante lorsque la thrombopénie chute sous 30 G/L. Ce risque est également majoré en cas de fièvre, de méningite ou chez les enfants. Cliniquement, des épistaxis, ecchymoses, purpura, métrorragies, hématuries ou hémorragies digestives ou du fond de l'œil peuvent être constatés. Les grades de toxicité définis par l'OMS selon le tableau ci-dessous. (MADELAINÉ *et al.*, 2008 ; Schweitzer, 2008).

Grade OMS	Taux Plaquettes (G / L)
1	75 à 99
2	50 à 75
3	25 à 50
4	< 25

Tableau 4: Grades de Thrombopénie selon l'OMS

3. Influence de la chimiothérapie sur les paramètres biochimiques

Certains traitements contre le cancer interfèrent avec les constituants des cellules de l'organisme. Selon l'influence exercée par les effets toxiques des anticancéreux sur les paramètres biochimiques permet de distinguer plusieurs catégories :

- Les paramètres non impactés : l'urée, albumine, acide urique, calcium.
- Les paramètres impactés de façon positive : aspartate aminotransférase (ASAT), cholestérol total, créatine kinase, créatinine, lactate-déshydrogénase, magnésium, phosphore, protéines totales, triglycérides ;

Les paramètres impactés de façon négative et proportionnellement au degré de toxicité entraînant une surestimation du résultat : alanine aminotransférase, gamma glutamyl-transférase, lipase, phosphatase alcaline (Ali, 2014).

Partie pratique

1. Matériels

1.1.Objectifs d'étude

Notre Étude consiste à comparer une population des patients atteints d'un cancer du sang sous chimiothérapie (n=25) avec une population témoin comportant 25 personnes sains.

L'objectif général :

Étudier les conséquences et les effets de la chimiothérapie sur le sang (héματο-toxicité).

L'objectif spécifique :

Estimer les valeurs normales des paramètres hématologiques. Ainsi que l'analyse de certains paramètres biochimiques liés à la fonction rénale ou à la fonction hépatique.

Pour but de détecter des altérations de certains organes comme le foie, les reins et la moelle osseuse. Par le cancer du sang ou par le traitement administré contre le cancer dans ce cas, la chimiothérapie.

1.2.Lieu et période de l'étude

Notre étude a été réalisée à partir de 01 décembre 2021 à 15 décembre 2021 au niveau de :

- Service d'oncologie et au sang du laboratoire d'analyses médicales de l'hôpital centrale de l'armée DR MOHAMED SGHIR NEKACHE situé à KOUBA (wilaya de Alger).
- Service des urgences du laboratoire d'analyses médicales de l'hôpital centrale de l'armée DR MOHAMED SGHIR NEKACHE situé à KOUBA (wilaya de Alger).

1.3.Population d'étude

1.3.1. Population cible

Dans cette étude ont été retenues tous les patients vus en consultation, hospitalisés ou non ayant un aspect clinique en faveur de cancer du sang au service d'oncologie à DR MOHAMED SGHIR NEKACHE. Cette étude a porté sur 50 cas. Les sujets ont été choisis selon des critères d'inclusion et des critères d'exclusion.

1.3.1.1.Critères d'inclusion

Notre échantillon comporte des patients atteints de cancer du sang venues de différentes régions de wilaya d'Alger au service d'oncologie de DR MOHAMED SGHIR NEKACHE pour recevoir les premières cures de chimiothérapie.

1.3.1.2. Critères d'exclusion

L'exclusion touche particulièrement les personnes qui ont terminé leur chimiothérapie et tous personnes n'ayant pas un cancer diagnostiqué a été exclu.

1.3.2. Population témoin

Un groupe de témoins comporte 25 personnes admis au cours de la même période à service des urgences du laboratoire d'analyses médicales de l'hôpital centrale de l'armée DR MOHAMED SGHIR NEKACHE situé à KOUBA (wilaya de Alger).

1.4. Déroulement de l'enquête

Après les démarches administratives nécessaires pour l'obtention de l'autorisation de l'accès à L'Hôpital, nous nous sommes présentés et expliqués notre travail au directeur et au personnel de l'hôpital concerné

1.5. Produits et réactifs utilisés

Les produits et les réactifs utilisés dans cette étude sont résumés dans le (Tableau 5).

Nom du produit	Composition	Fabricant
Eau distillée	Eau pure	WIPACK
Aspartate amino Transférase (ASAT)	R1 tampon : Tris 80 mmol/l/L-aspartate 200 mmol/l R2 substrat : NADH 0,18 mmol/l/lactate déshydrogéné (LDH) 800 U/l/malate déshydrogéné (MDH) 600 U/l/ α -Cétoglutarate 12 mmol/l	SPINREACT
Alanine amino Transférase (ALAT)	R1 tampon : Tris pH 7,8 100 mmol/l/L-alanine 500 mmol/l R2 substrat : NADH 0,18 mmol/l/lactate déshydrogénase 1200 U/l/ α -cétoglutarate 15 mmol/L	SPINREACT
Urée	R1 tampon : Tampon phosphate pH 6,7 50 mmol/l/EDTA 2 mmol/l/salicylate de sodium 400 mmol/l /nitroprussiate de sodium 10 mmol/l/hydroxyde de sodium 150 mmol/l R2 ClONa : Hypochlorite de sodium (ClONa) 140 mmol/l/hydroxyde de sodium 150 mmol/l R3 enzymes : Uréase 30000 U/l	SPINREACT
Créatinine	R1 réactif picrique : Acide picrique 17,5 mmol/l R2 réactif alcalinisant : Hydroxyde de sodium 0,29 mol/l	SPINREACT

Tableau 5: Les produits utilisés (selon les fiches techniques respectives)

1.6. Agents de chimiothérapies utilisés

Les différents agents de chimiothérapies administrés aux patients sont tous disponibles au niveau de la pharmacie de l'hôpital centrale de l'armée DR MOHAMED SGHIR NEKACHE situé à KOUBA (wilaya d'Alger).

Les patients sont traités par différentes classes d'agent de chimiothérapie.

Le (Tableau 06) décrit les différents anticancéreux utilisés.

Protocole CAPIZZI

Date	J1	J2	J8	J9	J15	J16	J22	J23
ETOPOSIDE 150mg/m Mg 500cc SSI 3h SAP	+		+		+		+	
METHOTRXATE dose progressive mg/m 150cc SSI 1h	80mg/ m +		120mg /m +		160m g/m +		200mg/ m +	
ASPARAGINASE 40000ui/m 100cc SSI 1h		+		+		+		+
PL MTX 15mg ARAC 40 mg HHC 100 mg	+							
ZOPHRENE amp 8mg - 1/4 avant cure - 1/4 après cure	+		+		+		+	

Tableau 6: Description des anticancéreux administrés aux patients cancéreuses

2. Méthodes biologiques

2.1. Aspects pratiques d'une chimiothérapie au niveau de DR MOHAMED SGHIR NEKACHE.

L'équipe médicale adapte le nombre de cures et le mode d'administration en fonction de chaque patient. Chaque préparation de médicaments de chimiothérapie est spécifique à la personne soignée. L'administration d'une chimiothérapie nécessite une prise de sang, dans les jours précédant les traitements pour faire des examens biologiques (un bilan pré thérapeutique).

La durée des traitements de chimiothérapie est différente d'une personne à l'autre. Certaines personnes reçoivent un seul médicament. D'autres en reçoivent plusieurs, l'ensemble des médicaments prescrits s'appelle protocole de chimiothérapie.

2.2. Mesure des paramètres hématologiques

Le sang est collecté dans des tubes EDTA puis analysé à l'aide d'un automate de type (SYSMEX XT- 4000) qui apporte des informations quantitatives sur les cellules sanguines.

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

2.3. Mesure des paramètres biochimiques

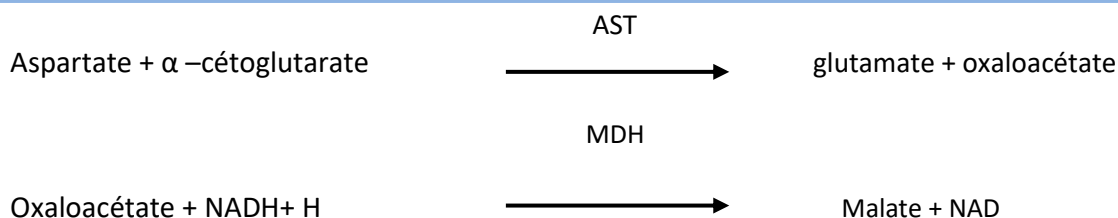
Le sang des patients cancéreux a été collecté juste après la chimiothérapie dans des tubes héparines ou secs. Ces tubes sont ensuite centrifugés (2500 rpm/5 min) afin de récupérer le sérum pour effectuer les analyses biochimiques.

2.3.1. Aspartate aminotransférase

a) Principe de la méthode

L'aspartate aminotransférase (ASAT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amine de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate en formant le glutamate et d'oxaloacétate.

L'oxaloacétate produit est réduit en malate en présence du malate déshydrogénase (MDH) et NADH, selon la réaction suivante :



b) Mode opératoire

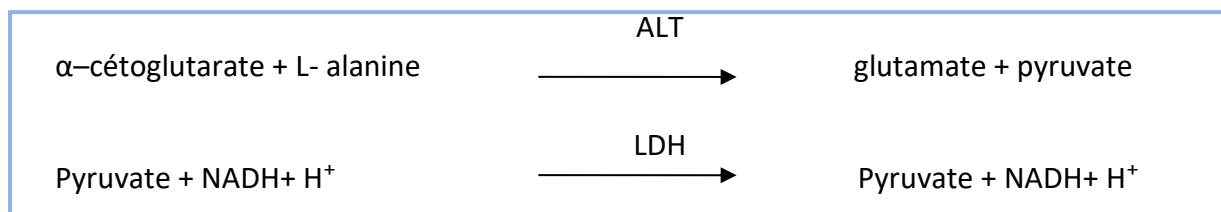
Pour préparer la solution du dosage de l'ASAT, nous avons dissout pendant 2 à 3 mn, l'aide d'un vortex, une tablette du substrat R2 dans 15 ml de tampon R1. La stabilité de cette solution est de 21 jours à 2-8°C ou bien de 72 heures à température ambiante (15-25°C).

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

2.3.2. Alanine aminotransférase

a) Principe de la méthode

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



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

b) Mode opératoire

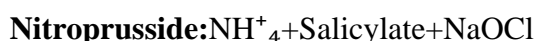
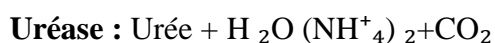
On dissout pendant 2 à 3 mn à l'aide d'un vortex une tablette du substrat R2 dans 15 ml de tampon R1. La stabilité de la solution est de 21 jours à 2-8°C ou bien de 72 heures à température ambiante (15-25°C).

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

2.3.3. Urée

a) Principe de la méthode

L'urée dans l'échantillon est hydrolysée enzymatiquement en ammoniacque (NH₄⁺) et dioxyde de carbone (CO₂). Les ions d'ammoniacque formés réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite (NaClO), en présence du catalyseur, le nitroprusiate, pour former un indophénol vert selon la réaction ci-dessous :



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

b) Mode opératoire

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

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

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

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

2.3.4. Créatinine

a) Principe de la méthode

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

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

b) Mode opératoire

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

Analyse statistique

Le traitement des informations a été fait à l'aide d'un ordinateur pour la saisie et d'un logiciel Excel 2013.

Résultats

Dans ce travail nous avons traité des Patients atteints de cancer du sang admis à l'hôpital DR MOHAMED SGHIR NEKACHE (Alger). 50 patients ont été examinés afin de déterminer l'effet toxique de chimiothérapie sur le profil hématologique et biochimique.

1. Variations des paramètres hématologiques chez les malades et les témoins:

1.1. Variations du nombre des globules rouges chez les malades et les témoins

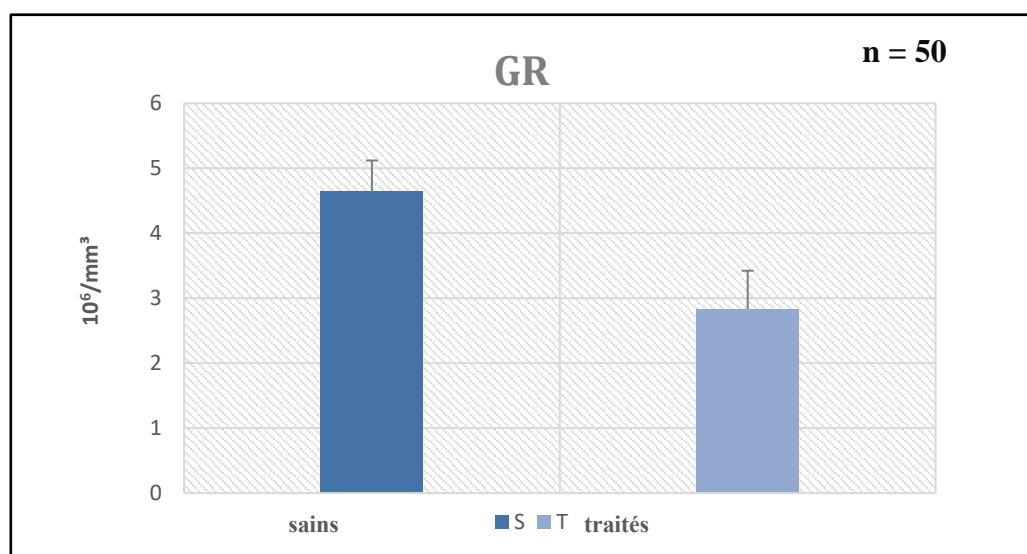


Figure 4: Variations du nombre des globules rouges chez les malades et les témoins

La figure représente une diminution de taux des globules rouges chez les malades avec un moyen de (2.82), et est inférieur à celle chez les témoins avec un moyen de (4.64) après la chimiothérapie. On observe que les résultats des 88% des patients sont inférieurs que les normes normaux (3.80 - 6.5. 10⁶/mm³).

1.2. Variations de nombre des plaquettes sanguines chez les malades et les témoins

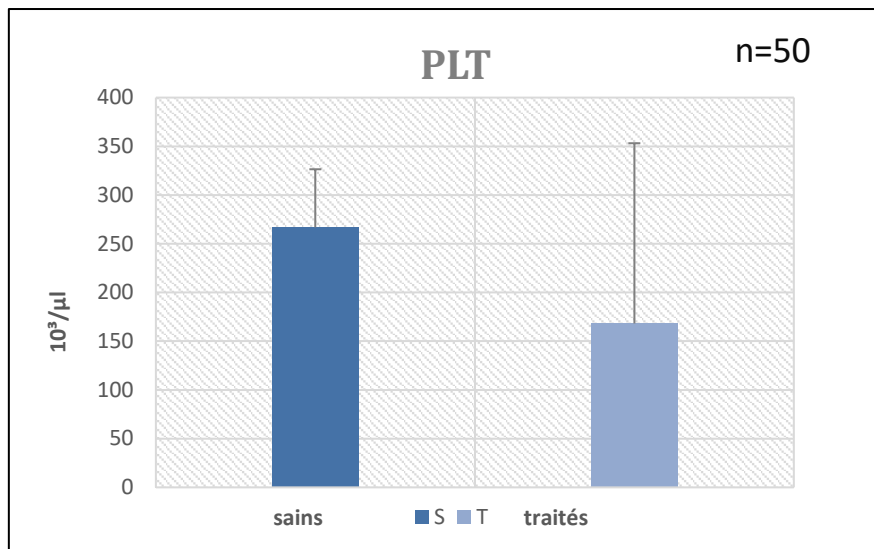


Figure 5: Variations des plaquettes sanguines chez les malades et chez les témoins

Les résultats du graphique ci-dessus représente que le moyenne de taux de plaquettes sanguines est plus diminuée chez les malades 168.17 (± 184.96) après la chimiothérapie que celle des témoins mais reste toujours dans les valeurs normaux entre (150-500. 10³/μl).

1.3. Variations de nombre d'Hémoglobine chez les malades et les témoins

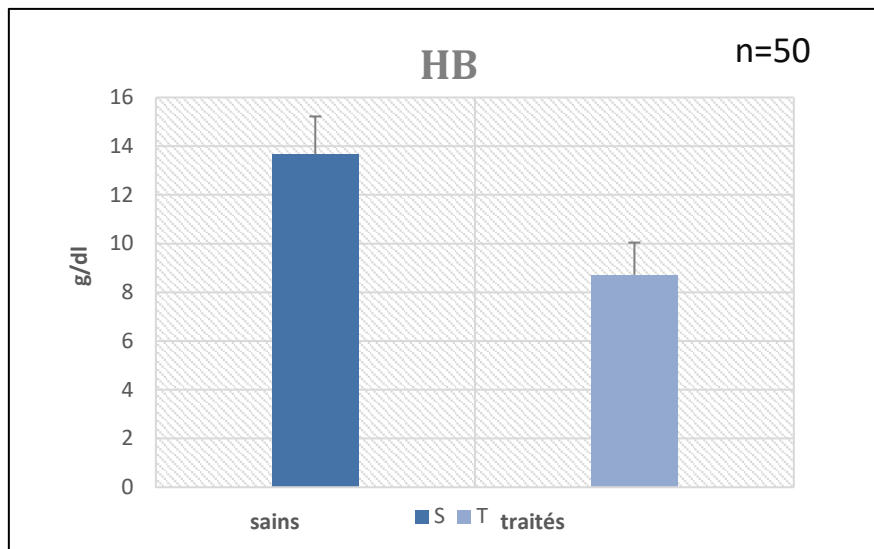


Figure 6: Variations de taux d'hémoglobine chez les malades et chez les témoins

Nos résultats montrent que la valeur moyenne d'hémoglobine est diminuée chez les malades 8.71 (± 1.32) après la chimiothérapie par contre chez les témoins sont dans les normes (11.5-17 g/dl).

On observe que 92% patients atteints du cancer du sang ont une baisse dans les normes.

1.4. Variations des taux d'hématocrites chez les malades et les témoins

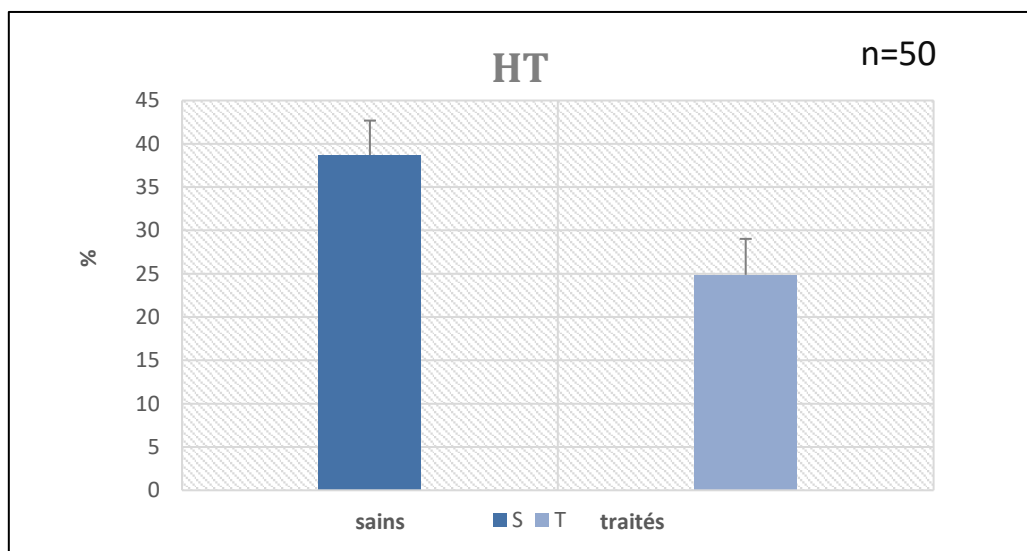


Figure 7: Variations des taux d'hématocrites chez les malades et chez les témoins

Ces résultats montrent que le taux hématocrite chez les malades est 24.87 (± 4.14) et chez les témoins est 38.70(± 3.98).

La comparaison entre ces groupes montre qu'il y a une diminution chez 100% des patients.

1.5. Variations du nombre de globules blancs chez les malades les témoins

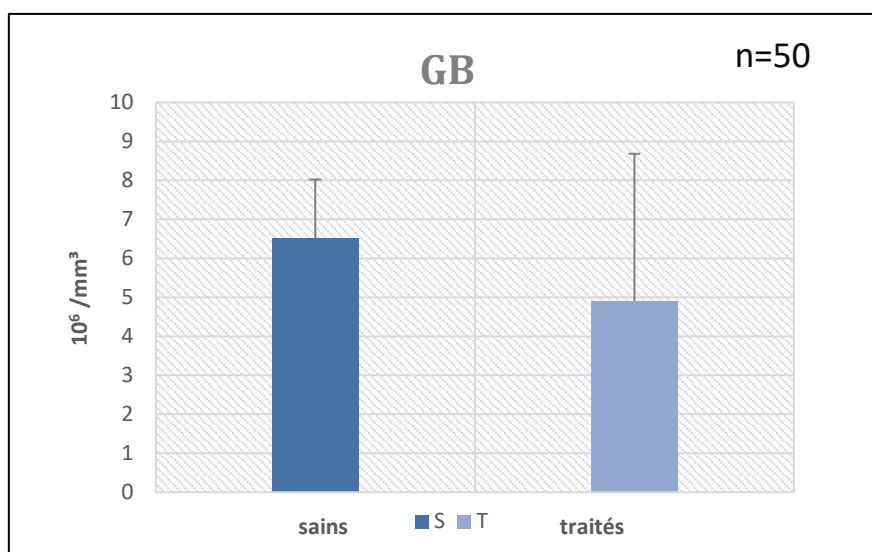


Figure 8: Variations du nombre de globules blancs chez les Malades et chez les témoins

D'après les résultats de ci graphes on remarque que La valeur moyenne de globules blancs chez les témoins est dans les normes de (4-10.10⁶/mm³).

Le taux de globules blancs chez 44% des malades (après la chimiothérapie) est inférieur à celle des témoins alors que 8% sont supérieurs à celle des sains

On remarque que les valeurs moyennes on globules blancs chez les malades sont réduites comparées à celle des témoins.

2. Détermination des variations biochimiques chez les patients cancéreux après cures de chimiothérapie

2.1. Bilan hépatique

2.1.1. Variations du taux des transaminases chez les patients cancéreux

a. Variations du taux de l'aspartate aminotransférase (ASAT) chez les malades et chez les témoins :

Les résultats du taux de l'aspartate aminotransférase (ASAT) chez les malades avant et après la chimiothérapie et chez les témoins sont illustrés dans la (Figure).

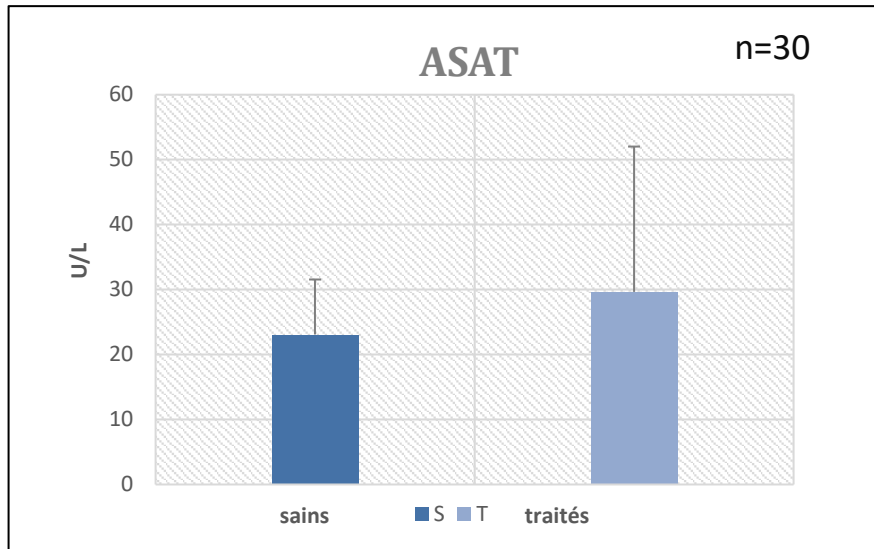


Figure 9: Variations du taux d'ASAT chez les malades et chez les témoins

On observe dans cette figure que le taux de cette enzyme est moins élevé chez les sujets malades 29.64 (± 22.36) par contre chez les témoins sont dans les normes (5-50 U/L).

b. Variations du taux de l'alanine aminotransférase chez les malades et les témoins

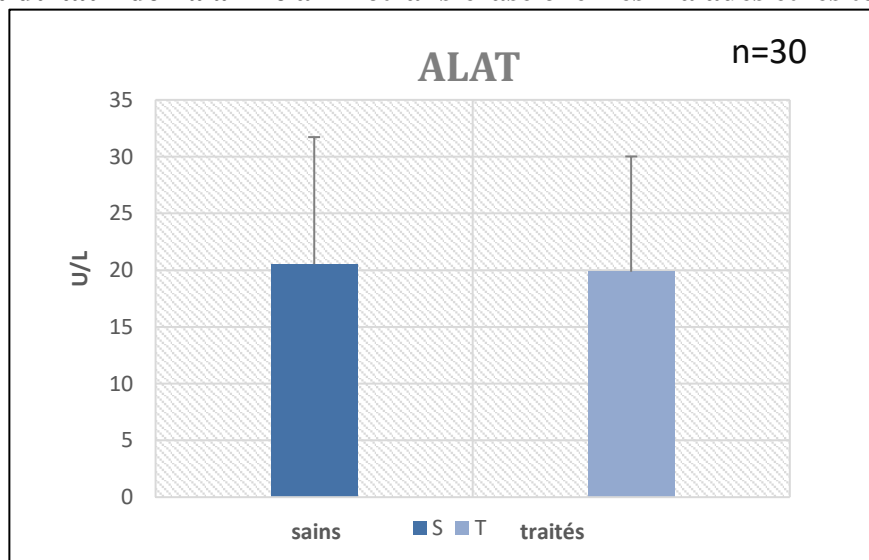


Figure 10: Variations du taux d'ALAT chez les malades et chez les témoins

Cette figure nous montre qu'il n'y a pas une différence significative chez les malades (après la chimiothérapie) à celle chez les témoins.

2.2. Bilan rénal

2.2.1. Variations du taux de l'urée chez les malades et les témoins

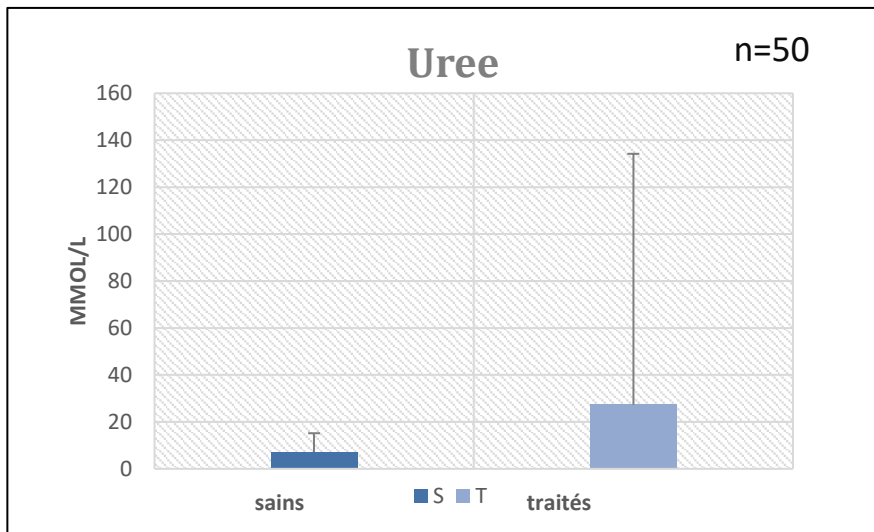


Figure 11: Variations du taux de l'urée chez les Malades et chez les témoins

Après analyse du taux d'urée chez les malades il apparaît moins élevé par rapport aux témoins Tandis que le taux d'urée est Supérieur à la norme pour moindre 20% patients.

Chez 99% des sains, le taux d'urée chez les témoins et dans les normes et estimées de (2.83-8.83 mmol /l).

2.2.2. Variations du taux de créatinine chez les malades et les témoins

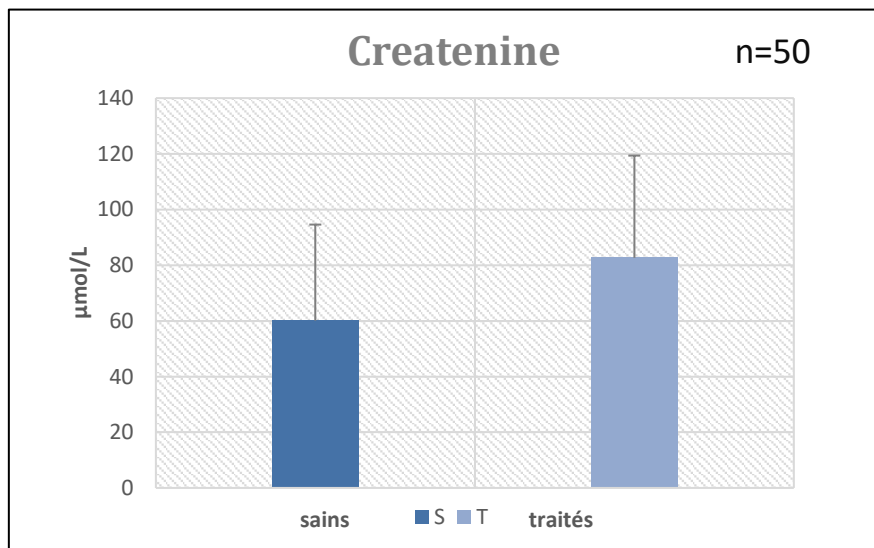


Figure 12: Variations du taux de créatinine chez les Malades

D'après les résultats rapportés dans la figure (12) on remarque que le taux de créatinine chez les sujets témoins est généralement dans les normes par rapport aux sujets malade

Le taux de créatinine 60.10 (±34.48) est élevé que le taux des témoins 82.64 (±36.73).

Discussion

Notre travail avait pour but de déterminer les effets toxiques de la chimiothérapie dans la Wilaya de Alger.

1. Discussion des paramètres hématologiques

La chimiothérapie est un apport considérable dans le traitement du cancer, malgré les effets secondaires sur les tissus normaux qu'elle entraîne, notamment sur les cellules hématopoïétiques (**Folle *et al.*, 1980**).

Les modifications dans le nombre des leucocytes, des érythrocytes et des plaquettes produites par les anticancéreux se traduit par une leucopénie, une anémie et une thrombopénie couramment observées (**Lahouel *et al.*, 1985 ,1987**).

Notre travail est consacré à étudier l'effet toxique de la chimiothérapie sur les cellules sanguines, particulièrement sur le nombre des Érythrocytes, le nombre des leucocytes, le taux d'hémoglobine et le nombre des plaquettes.

Par ailleurs, il est important de rappeler que lorsqu'une cure de chimiothérapie est commencée, elle est suivie d'une période de repos afin que les effets indésirables ne deviennent pas trop importants et que les cellules sanguines attaquées puissent être régénérées et l'organisme peut ainsi récupérer ses forces défensives (**Balducci *et al.*, 2000**).

Dans une étude rétrospective chez 616 patients la chimiothérapie est le cytotoxique le plus significativement associés aux transfusions pour anémie (**Skillings *et al.*,1999**). Et une leucopénie est aussi observée.

Ainsi selon l'approche thérapeutique utilisée sera variable selon la fréquence et le niveau de neutropénie induite (**Gomez *et al.*, 1998**).

L'apparition d'une thrombopénie est un peu plus tardive suite à la dose administrée (**Gomez *et al.*, 1998**).

1.1.Globules rouges

D'après notre résultat, il existe une diminution des globules rouges chez les malades, cette diminution est traduite par une anémie légère.

Les globules rouges sont les cellules qui transportent l'oxygène vers d'autres cellules du corps. Leur durée de vie est de 120 jours, c'est pourquoi elles sont constamment régénérées. La chimiothérapie, ainsi que la radiothérapie peuvent modifier la capacité de la moelle osseuse à produire des globules rouges. Lorsque le nombre de globules rouges en circulation dans le sang

est trop faible, le corps ne reçoit plus assez d'oxygène. Si le corps est dépourvu d'oxygène, des symptômes comme la fatigue, des vertiges et une difficulté à respirer peuvent survenir. On appelle ce trouble l'anémie. D'après [site (9)].

Est observée par la baisse du taux des globules rouges et d'hémoglobine: inférieur à 12g/l chez la femme et inférieur à 13g/l chez l'homme. Elle se manifeste le plus souvent après plusieurs cures de chimiothérapie. On prévient l'anémie par administration d'érythropoïétine recombinante en sous cutané associée auparavant à une correction d'un déficit en fer (**Simon, 2003**).

1.2.Hémoglobine

Nos résultats obtenus qu'il y a une diminution d'hémoglobine chez les malades traités par la chimiothérapie.

D'après (**Carol, 2017**), le traitement anticancéreux agit sur les précurseurs médullaires des érythrocytes qui possèdent un renouvellement cellulaire élevé. Ils seront moins affectés par la chimiothérapie. L'anémie n'apparaît qu'après une accumulation de doses de plusieurs cures.

La toxicité est inconstante et varie suivant les individus, les médicaments utilisés, les doses et le nombre de cures. Notre résultat est concordé avec l'étude de (**Badid, 2012**).

1.3.Plaquettes sanguines

La détermination de taux des plaquettes dans nos résultats montre une baisse non significative chez les sujets atteints du cancer et sous traitement par chimiothérapie par rapport aux sujets sains, malgré que cette diminution soit faible mais il montre la présence d'une thrombopénie chez ces sujets. Ceci est dû à de nombreux protocoles de chimiothérapie.

Ainsi selon l'approche thérapeutique utilisée sera variable selon la fréquence et le niveau de neutropénie induite (**Gomez et al., 1998**). L'apparition d'une thrombopénie est un peu plus tardive suite à la dose administrée (**Gomez et al., 1998**).

Une baisse des plaquettes sanguines augmente le risque hémorragique. La thrombopénie peut être corrigée si elle est importante (nombre de plaquettes < 20000/mm³) par des concentrés plaquettaires en particulier en cas de signes hémorragiques graves comme des purpuras, des hématuries, des hémorragies au fond d'œil, des gingivorragies.

Les cures de la chimiothérapie doivent être reportées tant que le taux de plaquettes ne remonte pas (**Jayr et al., 2010**).

La chimiothérapie peut réduire la capacité de la moelle osseuse à produire les plaquettes. Les plaquettes aident à arrêter le saignement car elles collent entre elles et forment des caillots de sang. Si votre corps ne produit pas assez de plaquettes, vous pouvez obtenir facilement des saignements, même après avoir contracté une blessure mineure.

[Site (10)].

Comme les globules rouges et blancs, le nombre de plaquettes sanguines dans le sang peut diminuer lors de chimiothérapie anticancéreuse. On parle alors de « thrombopénie ». Parce que les plaquettes sanguines sont un élément essentiel de la coagulation sanguine, leur diminution en deçà d'une certaine concentration sanguine augmente le risque de saignements, d'ecchymoses (« bleus »), d'hématomes (poche de sang sous la peau ou dans un organe), voire d'hémorragie. (**Canadian Association of Pharmacy in Oncology, 2015**).

1.4. Globules blancs

Dans ce contexte, les analyses de cette étude montrent que les valeurs moyennes en globules blancs chez les patients cancéreux avant et après le traitement sont réduites comparées à celles des témoins de façon significative

Notre résultat est d'accord avec l'étude de (**Gharbi et al., 2008**).

On parle de neutropénie lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1500/mm³, La baisse des globules blancs survient généralement à partir du 8ème jour de la chimiothérapie. Une antibiothérapie préventive à large spectre est instaurée en urgence ainsi que des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) stimulant spécifiquement la lignée neutrophile utilisée pour réduire la durée des neutropénies et l'incidence des neutropénies fébriles.

Les toxicités hématologiques des anticancéreux Ce sont des toxicités qui apparaissent après l'administration du médicament anticancéreux. Elles sont principalement caractérisées par une anémie, une neutropénie et une thrombopénie, et dans des cas rares par une aplasie médullaire (**Hamel et al., 2011**).

Une baisse du nombre de globules blancs (leucopénie), en particulier des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) ou des lymphocytes (lymphopénie). Cette baisse entraîne un risque accru d'infection car les moyens de défense du corps sont réduits et survient, en générale, (selon le type de médicaments) entre le 8ème et le 12ème jour qui suit la chimiothérapie ;

Lorsque la multiplication des globules blancs est inhibée par les médicaments de chimiothérapie, on parle de « leucopénie » ou de « neutropénie ». La leucopénie augmente le

risque d'infection, les globules blancs étant impliqués dans la réponse immunitaire. Elle survient le plus souvent entre le huitième et le douzième jour qui suit la chimiothérapie.

Effets secondaires de la chimiothérapie, (**Société canadienne du cancer, 05/2017**)

1.5.Hématocrite

L'analyse de valeur d'hématocrite dans un échantillon est influencée par la taille des globules rouges et leur teneur en hémoglobine, on peut considérer que l'hématocrite (en %) est égal à environ trois fois le taux d'hémoglobine (**Lewis et al., 2006**), comme nous l'avons vu dans les résultats précédents d'hémoglobine. Concernant notre étude moderne des valeurs d'hématocrite, nous avons conclu qu'il s'agit une très faible diminution de cette valeur pour les patients traités par rapport aux patients sains, ce qui traduit par une variation non significative.

2. Discussion des paramètres biochimiques

Les analyses biochimiques ont porté sur les mesures des quantités des paramètres suivants : l'urée, la créatinine et les transaminases ASAT et ALAT. Ces paramètres nous renseignent sur l'état du corps des patients face au cancer mais aussi face au traitement par chimiothérapie. En réalité ces paramètres donnent plus précisément des indications sur les reins et le foie qui sont les organes les plus susceptibles d'être touchés (par un état métastatique) dans le cancer du sang d'une part et la chimiothérapie d'autre part.

2.1.Urée

D'après notre résultat, nous avons trouvé une faible augmentation du taux de l'urée, cette augmentation peut être aussi expliquée par le syndrome hémolytique et urémique ; en effet les patients atteints de ce syndrome présentent une destruction des globules rouges qui induit l'augmentation du taux de l'urée. Le métabolisme des médicaments et le catabolisme protéique ainsi que l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui s'effectue dans les reins peuvent être la cause de l'augmentation du taux de l'urée (**Isnard et al., 2005**). Notre étude est concordée avec l'étude de (**Badid, 2012**).

2.2.Créatinine

Les études montrent une augmentation de taux de créatinine chez les personnes traitées par la chimiothérapie.

Selon les travaux de (**Borut et al., 2000**) la clairance de la créatinine varie considérablement dans le temps en cas de patients cancéreux et augmente chez les patients atteints de troubles glomérulaires. Notre résultat est concordé avec l'étude de (**BAHRI et al., 2018**).

2.3. Transaminases (ASAT /ALAT)

Une association non significative a été trouvée dans notre étude $P=0.493$. Les malades qui ont un taux bas d'ASAT et d'ALAT présentent 35%. Selon (**Razali, 2018**), une diminution des transaminases peut être liée à une grossesse ou un déficit en vitamine B6.

Conclusion

La chimiothérapie provoque des effets indésirables sur la moelle osseuse, tissu Responsable de l'hématopoïèse. La toxicité hématologique de la chimiothérapie peut toucher toutes les lignées hématopoïétiques les globules rouges, globules blancs et les plaquettes).

Concernant les paramètres sanguins analysés, La présente étude a permis de démontrer que le traitement par la chimiothérapie peut provoquer une anémie (baisse de globules rouges), ou une leucopénie à des fréquences variables ou une thrombopénie (baisse nombres des plaquettes). Nous avons pu mettre en évidence que ces traitements de chimiothérapie peuvent également entraîner des perturbations des paramètres biochimiques soit une augmentation, une baisse ou même une stabilité de ces derniers chez ces patients atteints du cancer du sang. Tous ces résultats montrent bien que le cancer du sang est souvent accompagné par d'autres affections qui sont dues à la maladie elle-même ou au traitement par chimiothérapie.

Les résultats innovateurs qu'a rapportés notre étude peuvent être le point de départ pour d'autres recherches, c'est pour cela nous préconisons d'élargir notre étude, en clinique, en sélectionnant un effectif beaucoup plus important de patients. Cette façon permette d'expliquer l'effet immédiat des anticancéreux utilisés seuls ou combinés sur les différentes cellules du sang et lever toute équivoque. La compréhension de ces mécanismes sur le plan moléculaire nous conduit à proposer un complément de traitement, pour altérer l'efficacité des anticancéreux, minimiser les effets indésirables et améliorer l'espérance de vie des patients cancéreux.

Références Bibliographique

Références bibliographiques

-A-

- **Ali D, 2014.**And bigot –corbel e.hemolysis influence on twenty-two biochemical parametrs measurement .*Annales de biologie clinique.*72 :297-311.
- **Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F, 2016.** Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 1 oct 2016 [cité 13 févr 2019]:20(6):434-41. Disponible sur :
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321816303602>
- **Aouni, Zahra et Bouthaina, Hafdallah. 2018.**Epidemiologie du cancer de sein chez les femmes dans la region de tebessa ,en relation avec les parametres du stress oxydant.these de biologie moleculaire.Tebessa.
- **Azoulay, E et Delclaux, C. 2002.**Toxicite pulmonaire du g-csf : revue systematique de la litterature clinique et experimentale. *Reanimation*; 11 : 326-32.

-B-

- **Balducci L, Yates J., 2000.** General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology Williston Park*, 14: 17-22.
- **Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, Lonati V, Petrelli F, 2012.** The Risk for Anemia with Targeted Therapies for Solid Tumors. *Oncologist*. 2012 May;17(5):715-24.
- **Bezzaz, R, kafi, S et Medjdoub. 2019.**Cancer et immunité . Université 8 mai 1945 .Guelma.
- **Bouchard. 2005.** Ce qu'il savoir sur la chimiothérapie .fondation quebecoise du cancer.

-C-

- **Carol, M. 2017.**prise en charge des effets indesirables de la chimiothérapie anticancereuse a l'officine par homeopathie ,aromatherapie et phytotherapie .Universite Toulouse III Paul Sabatier.France.
- **CAZIN J-L, ROBERT J.** Principes des traitements anticancéreux. *Anticancéreux: utilisation pratique*. 6ème édition. Dossier du CNHIM; 2008.CHU Pitié-Salpêtrière. CHUPS - Pharmacologie - DCEMI (Internet). Cité le 15 Juin 2013.
- **Charline D., Docteur en pharmacie Sources**
- **Chemotherapy-Induced and/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis-Complicating the Treatment of Cancer.***Neoplasia*. Sep;6(5):423-31. Chimiothérapie.

Références bibliographique

- **Clere N, Faure S. 2018.** L'hormonothérapie anticancéreuse. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1sept 2018 [cité 23 avr 2019]:57(578, Supplement):8-11. Disponible sur :
- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S051370018302520> .
- **Costes, V et Chatelet.f.P. 2005.**La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux (chapitre 8), différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer, copyright afecap.

-D-

- **Daly-Schweitzer N, 2008.** Suivi et accompagnement des patients traités pour cancer. Issy LesMoulineaux, France: Elsevier Masson;. 302 p.
- **Docteur Aurélie Cabannes-Hamy 22 Mai 2017.**
- **Docteur Bruno Buecher, 2009.** Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris; Docteur Roger Faroux, Centre Hospitalier Départemental de la Roche-Sur-Yon & Comité de Rédaction du site web de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Date de mise en ligne: Janvier 2009.
- **Dr Jean-Baptiste Méric,** oncologue et directeur du pôle santé publique et soins de l'Institut national du cancer.

-E-

- **Edge& Compton,2010;** Sobin, Gospodarowicz, & Wittekind, 2011.
- **Elsevier Enhanced, 2018** Innovations en radiothérapie: un regard sur 2018 | Reader [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0007455118304065?tokenB11BIC041EABECEC2B00D3F50OD7A5313E09E7E62CCF2752220657D181CB4D7E411E6EBOIFIDCO094B4D77BD95970D>.
- **Follezou JY., Pouillart P.** Chimiothérapie anticancéreuse. Edition Dion, Paris, 1980, P. 202.
- **Estève M-A, Braguer D. 2016.** Chapitre5 - Thérapeutiques du cancer. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie [Internet]. Paris : Elsevier Masson; [cité 21 juin 2019] p.30-38.cl.Disponible sur:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294734885000056>.

- **EVEN C, PECUCHET, 2011.** Oncologie générale et éléments de soins de support. MargauxOrange. Paris, France.

-F-

- **Faure S.** Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 mai 2015 [cité 23 juin 2019];54(546):57-61. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370015001093>.
- **FRANCES P, 2008.** Onychopathies liées à la chimiothérapie. Le Docétaxel souvent en cause. Concours Méd. 2008 Nov;(17):867-8.

-G-

- **G. Amr Ael, K.A. Ali, M.M. Abdalla, 2009** Cytotoxic, antioxidant activities and structure activity relationship of some new lysynthesized terpenoidal oxaliplatin analogs, Eur. J. Med. Chem. 44 (2009) 901-907.
- **Gavard J, Gutkind JS La VE 2007** -cadhérine prend des chemins de traverse. Med Sci (Paris); 23 : 119–121. [CrossRef] [EDP Sciences] [PubMed] [Google Scholar].
- **Gentry PR, Rodricks JV, Turnbull D, Bachand A, Van Landingham C, Shipp AM, Albertini RJ, Irons R.** Formaldehyde exposure and leukemia: critical review and reevaluation of the results from a study that is the focus for evidence of biological plausibility. Critical Reviews in Toxicology. 2013.
- **Gharbi O, Hadj B, Hassen S. Kaabia N, 2008.** Neutropénie fébrile chimio-induites: profil clinique, microbiologique et thérapeutique. Pathologie ET Biologie, 56: 154-157.
- **Gomez H, Mas L, Casanova L, et al, 1998.** Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. Journal Clinique Oncologie, 16:23-52.

-H-

- **Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E.2015.** 87 - Chimiothérapie. In: Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E, éditeurs. Fiches de soins infirmiers (5^Sème édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 22 juin 2019]. p. 652-8. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743344500952>.

Références bibliographique

- **Hamel C., Pharm B., 2011.** Le traitement des urgences oncologiques-Neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumoral, diarrhée et vomissements réfractaires. *Pharmactuel*, 44: 190-203.
- **Hennequin C, Mazon J-J. 2013.** Radiobiologie de la curiethérapie. *Cancer Radiother* [Internet]. avril 2013[cité 19 févr 2019];17(2):81-4. Disponible sur: <https://www.lissa.fr/fr/rep/articles/23562380> .
- **Hess, V et B. Biedermann, R. Herrmann. 2001.** Principes de la chimiothérapie effets secondaires de la chimiothérapie et leur traitement . Service d'oncologie cliniques universitaires, Bale.

-J-

- **Jayr C, Muret J., 2010.** Mécanisme de l'oncogenèse et principe des traitements anticancéreux: implication pour l'anesthésiste. *Le praticien en anesthésie réanimation*, 14:347-366.
- **Joly-Lobbedez F, Thécitox, 2011.** Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées Ferney-Voltaire, France: Potentiel d'action éd.; 2011. 65 p.
- **Joseph. 1996.** Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie .fondation quebecoise du cancer.

-K-

- **K. Stehlikova, H. Kostrhunova, J. Kasparkova, V. Brabec,** DNA bending and unwinding due to the major 1,2-GG intrastrand cross-link formed by antitumor cis-diamminedichloroplatinum(II) are flanking-base independent, *Nucleic Acids Res.* 30 (2002) 2894-2898.
- **Kornblau S, Al B. Benson I, Catalano R, Champlin RE, Engelking C, Field M.**
- Management of Cancer Treatment-Related Diarrhea: Issues and Therapeutic Strategies. *J Pain Symp Manag.* 2000 février;19(2):118-29.

-L-

- **Lahouel M., Viotte G., Sumereau E. 1987.** Haematotoxicity of Doxorubicin and CCNU and of their association in rats. *Drugs Exptl Clin Res*, 10: 593-599.
- **LETARTE N, 2012 .** L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de diarrhée et de constipation secondaires à la chimiothérapie. *Actu Pharma*;9-11.
- **LETARTE N, 2012.** L'éducation thérapeutique d'un patient atteint de toxicité hématologique secondaire à une chimiothérapie. *Actu Pharma*;6-8.

Références bibliographique

- **Linnet, M.S, Devesa, S.S., & Morgan, G.J. The leukemias. Schottenfeld, D. & Fraumeni, J. F. Jr. (eds.).** Cancer Epidemiology and Prevention. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006: 44: pp. 841-871.

-M-

- **MADELAINE I, FAURE P, GEORGE B, 2008.** Prévention et traitement des principaux effets indésirables liés au cancer et à son traitement. Anticancéreux: utilisation pratique. 6^{ème} Edition. Dossier du CNHIM; 2008. p. 129-61.
- Management of Cancer Treatment-Related Diarrhea: Issues and Therapeutic Strategies. J Pain Symp Manag. 2000 février; 19(2):118-29.
- **Méric J-B, Zelek L, Khayat D.** Guide pratique de cancérologie. Paris, France: MMI: Masson 2004. 309 p.
- **Mongaret C, Sautou V, 2016.** Chapitre 4- Cancérogenèse et maladie cancéreuse. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 22 juin 2019]. p. 25-29. el. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294734885000044>.

-N-

- **Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P, 2004.** National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®) -Patient Version. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016.

-P-

- **P. Starha, Z. Travnicek, I. Popa,** Platinum(1) oxalato complexes with adenine- based carrier ligands showing significant in vitro antitumor activity, J. Inorg. Biochem. 104 (2010) 639-647 T.
- **Perol, M et P. Fournel, G. Robinet, E. Dansin, J.F. Morere. 2009.** Agents stimulating erythropoiesis and management of chemo-induced anaemia. Lettre du pneumologue • vol. Xii - n° 3.
- **PHILIPPE D, 2011.** Mise à disposition d'une information personnalisée destinée aux patients traités par chimiothérapie au centre hospitalier de Bar-Le-Duc. Thèse d'exercice. Université Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques.

Références bibliographique

- **PIERARD GE, PAQUET P, PIERARD-FRANCHIMONT C, RORIVE A, QUATRESOOZ P, 2007.** Réactions cutanées indésirables à la chimiothérapie et à leurs traitements. RevMéd Liège.;62:457-62.
- **Preston, 1994.**

-R-

- **RICHARD Carole, 2011.** these_A _RICHARD_Carole_2011.pdf.
- **Robert, J. 2006.** De la chimiothérapie classique a la chimiothérapie ciblée : les mécanismes de l'oncogenèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. Bull cancer;hors série.
- **Ron, 1998 ; Unscear, 2000.**

-S-

- **S. Moradell, J. Lorenzo, A. Rovira, S. van Zutphen, F.X. Aviles, V. Moreno, R.de Llorens, M.A. Martinez, J. Reedijk, A. Llobet,** Water-soluble platinum (II) complexes of diamine chelating ligands bearing amino-acid type substituents :the effect of the linked amino acid and the diamine chelate ring size on antitumor activity, and interactions with 5'-GMP and DNA, J. Inorg. Biochem. 98 (2004)..
- **Saberi Hosnijeh F, Romieu I, Gallo V, Riboli E, Tjonneland A, Halkjaer J 2013.**
- **Schwab M, 2017.** Encyclopedia of cancer. 4th edition. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg.
- **Service d'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou, Algérie. avr 2019.**
- **Service Diététique, 2010.** Conseils alimentaires au cours de traitements par chimiothérapie. Centre Hospitalier de Remiremont.
- **Simon A., 2003.** Cancer et fatigue. Médecine palliative, 2: 14-22.
- **Skillings JR., Rogers MI., Nabholz JM., et al, 1999.** Epidemiology of red cell transfusion in cancer chemotherapy. Cancer Prev Control 3: 207-12.
- **Somogyi A, Azagury M, Arassus L , 2007.** cancerologie. structure activity relationship of some newly synthesized terpenoidal oxaliplatin

-T-

- **Talbert M, Willoquet G, Gervais R, 2011.** Guide pharmaco: étudiants et professionnels en soins infirmiers. Rueil-Malmaison: Lamarre.

- **Tubiana M, 2008.** Généralités sur la cancérogenèse. Comptes Rendus Biologies [Internet]. févr 2008 [cité 21 juin 2019]:331(2):114-25. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1631069107001187>.
- **Tubiana M, 2011 .** Dictionnaire humanisé des cancers. Hoerni B, Robert J, editors. Paris, France: Editions Frison-Roche;. 607p. unwinding due to the major 1,2-GG intrastrand cross-linkformed by antitumor.

-V-

- **Vestweber D, Winderlich M, Cagna G, Nottebaum AF.2009.** Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player. Trends Cell Biol 2009 ; 19 : 8–15. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar].
- **Viele CS .** Overview of chemotherapy-induceddiarrhea. Sem OncolNurs. 2003 Nov;19,Supplement 3:2-5.
- **Vincent Lévy, Michèle Lévy-Soussan, 1996.** canceologie. 1996. (MEDLINE) - Recherche Google [Internet. [cité 21 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefoxbd&q=Vincent+L%C3%A9vy%2C+Mich%C3%A8le+L%C3%A9vySoussan.tcanceologie.+1996.+%28MEDLINE%29>.
- **Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J.2014.** La chimiothérapie cytotoxique. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 nov 2014 [cité 22 juin 2019]:53(540):16-24. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370014003243>

-Y-

- **Yang HC, 2019** Traitements de la goutte et risque de cancer : étude cas témoins. Revue du rhumatisme.

Sites web

- [Site (1) <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-1s-cancer.html>].
- [Site (2) <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>].
- [Site (3) <https://www.lematindz.net/news/23236-lalgerie-compte-pres-de-480-000->].
- [Site (4) : <http://www.ligue-cancer21.info/http://www.ligue-cancer21.info/>]. Ligue contre le cancer comité de Côte-d'Or.
- [Site (5) : www.unf3s.org (copath)].
- [Site(6) : <https://www.cancer.be/>].

Références bibliographique

- [Site (7): <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2>].
- [Site (7): www.Info-Cancer.com]. Fondation québécoise du cancer.
- [Site (8): (www.cancer.org)].
- [Site (9) : https://www.chuv.ch/fr/chuv_home/recherchehttps://www.chuv.ch/fr/chuv-home/recherche].
- [Site (10): <https://www.thinkpink.be/fr/Actualit%C3%A9/Article/Id/567/Effets-secondaires-possibles-de-la-chimioth%C3%A9rapie>].
- Cancer Immunotherapy [Internet]. Elsevier ; 2013 [cité 17 févr 2019].
- Anticancéreux : les points essentiels. PHARMACO médicale. Consulté le 29 mai 2018.
- Fondation privée des Hôpitaux universitaires de Genève7.3. Facteurs environnementaux 2014
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Volume 100E: Personal Habits and Indoor Combustions. 2012.
- Jean-Baptiste Méric, oncologue et directeur du pôle santé publique et soins de l'Institut national du cancer.
- Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2015.
- Journaliste santé(doralaty4 juin 2021.
- la propriété de Medi Resource Inc. 1996 – 2022.
- Leukemia & Lymphoma Society. CLL Staging. Leukemia &Lymphoma Society; 2017
- National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®) -Patient Version. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016.