

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 08 Mai 1945 – Guelma –

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



Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Envue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

=====

Evaluation de la fonction hépatique chez des patientes atteintes de cancer du sein et de l'ovaire

=====

Présenté par :

AGGOUN Rahil

BOURAGHDA Amira

REDJIMI Wafa

Devant le jury composé de :

Président : BENOUARETH Djamel Eddine

Examinatrice : ZIDI Sourour

Encadrant : BRAIK SERIDI Asma

Professeur

Maitre Conférence Classe B

Maitre Conférence Classe B

juillet 2021

Remerciements

*En préambule à ce mémoire nous remercions **ALLAH** qui nous aide et nous*

Donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

*Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à notre encadrant et enseignante Madame **BRAIK SERIDI Asma** maitre de conférence à l'université de Guelma.*

Nous sommes fières et très reconnaissantes du grand honneur que vous nous faites en acceptant de nous encadrer. Votre compétence, vos précieux conseils, votre aide durant toute la période du travail et vos qualités humaines suscitent notre grande admiration.

*Nous adressons aussi nos vifs remerciements aux membres de jury, Monsieur, professeur à l'université de Guelma comme président du jury est monsieur **BENOUARETH Djamel Eddine**, et madame **ZIDI Sourour** Maître de conférence à l'université de Guelma comme examinatrice de notre travail. Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de sacrifier une partie de votre temps pour examiner notre humble travail.*

*Nous remercions également le **GOURI Adel**, Médecin spécialiste en biochimie médicale, de nous avoir accepté au sein de son laboratoire et nous avoir assuré toutes les conditions afin que nous puissions effectuer notre stage dans les meilleures formes.*

Notre plus grand merci s'adresse à tous nos enseignants du département de biologie de l'université de Guelma, pour leur don naturel à transmettre leurs connaissances et la simplicité avec laquelle ils le font. Nous vous exprimons notre gratitude.

Nous formulant également nos remerciements à toute personne qui nous a aidée, de près ou de loin, au succès de ce travail.

Dédicace

A ma chère mère : DALILA

Une mère est chère pour tout enfant mais pour moi ça l'est plus encore et ça l'est différemment car tu es unique, spéciale, affable et magnifique, tu m'as porté avant le monde et tu me porte encore chaque seconde, tout ce que je serais n'est que les résultats de tes prières. J'aimerais tellement être à leurs hauteurs, ressemblé à ce que tu vois en moi très chère et adorable mère.

A mon cher père : ALI

Le pilier sur lequel je me suis lourdement reposée, une source de soutien sans répit, tu as fait confiance à mes choix, tu es content de m'encourager, malgré les aléas tu as cru en moi, je leur dis un père présent, un père au sens propre du terme et plus encore, un père qui a su nous procurer le bonheur.

A mon cher mari : NOUFFEL

Ton soutien moral, ta gentillesse sans égal, tes conseils et tes encouragements m'ont permis de réussir ce travail.

A mes frères : ZINE ; FARES ; FAYCEL

A mes sœurs : SOUAD ; DJANA

A mes amies : BASMA ; AMIRA

A mes chers camarades de projet de fin d'études et amie Wafa et à toute sa famille.

A la fin

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et camarades qui m'ont apporté

Leur support moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Amira

Dédicace

Je dédie ce mémoire à Mes chers parents

Que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments pour leur amour inestimable, leur confiance, leur patience illimitée, leur encouragement, leur soutien tout au long de mes études, sans eux ce travail n'aurait jamais vu le jour, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices, et surtout ma mère mon bras droit dans ma vie.

A ma chère tante : MAHDJOUR LAILA

Je te remercie pour ton soutien, tes encouragements et tes conseils qui m'ont aidé à Réaliser ce travail.

A mon cher frère : DJAMEL

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite, sans oublier Ma nièce JAYLANE.

A mon petit frère : MAJDOU

A toi aussi je te fais cette simple dédicace, avec tous mes sentiments, et je te souhaite la Réussite dans ta vie.

A la fin

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers ma famille, mes amis qui m'ont apporté leur support moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que Je dédie cette...

- ❖ *A ma chère grande mère maternelle « **FATIMA** » Tu n'as pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Tes prières m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te protéger et te prêter longue vie, santé et bonheur.*
- ❖ *A ma très chère Maman «**ROMANA** » A Celle qui a supporté sa douleur pour voir mon sourire. A celle qui a sacrifié les plus belles années de sa vie pour le bonheur des siens. Ce travail est le fruit de tes efforts, de ton amour, de tes prières et de tes encouragements. Aujourd'hui j'aimerai t'offrir la récompense de tes efforts en te disant toute la fierté et le bonheur que j'ai de t'avoir comme maman chérie. Que Dieu t'accorde longue vie auprès de nous. Merci maman.*
- ❖ *A mes précieux oncles **SALIM** « sa femme **ATIKA** », **ABDELHALIM** «sa femme **kawther** », **ABDALLAH** et mes merveilleuses tantes **LATRA** et **RIMA**, Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que vous représentent pour moi. Merci d'avoir été toujours là pour moi. Que Dieu vous garde.*
- ❖ *A mon merveilleux frère «**HAROUN** » et sœur «**AMIRA** » Vous êtes un cadeau d'ALLAH. Nous étions toujours très proches et nous le serons pour toute la vie. Vous êtes le rayon de soleil qui illumine ma vie et me réchauffe le cœur. Je vous aime infiniment mes magnifiques jumelles.*
- ❖ *A mes adorables cousins **ANES**, **ELINE** et **DINA**, Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et la réussite dans la vie.*
- ❖ *A ma chère amie **IMENE BEHLOUL**, Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble. tu m'as offert ce qu'il y'a de plus cher : l'amitié. Que notre amitié durera pour toujours.*
- ❖ *A mes chers camarades de projet de fin d'études et amie **AMIRA** et à toute sa famille.*

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

Résumé

Les cancers du sein et de l’ovaire ont un traitement commun chirurgical et médical chimiothérapeutique, radiothérapeutique et hormonal. La chimiothérapie au moyen de nombreuses molécules chimiques provoque en plus de l’effet anti-cancéreux, des toxicités spécifiques et non spécifiques. L’objectif de notre étude est d’évaluer la fonction hépatique chez 37 patientes atteintes de cancer du sein ou de l’ovaire. 20 patientes atteintes du cancer du sein sont traitées par le trastuzumab et l’association cyclophosphamide-doxorubicine et 17 patientes atteintes du cancer de l’ovaire sont traitées par le paclitaxel, le bévacizumab et l’association paclitaxel-bevacizumab. Le dosage des transaminases ASAT/TGO et ALAT/TGP a été effectué sur des échantillons de sang prélevés. Nos résultats ne montrent aucune augmentation significative des taux des transaminases chez tous les groupes d’étude.

Mots clés : Cancer du sein, Cancer de l’ovaire, Chimiothérapie, Trastuzumab, Cyclophosphamide-doxorubicine, Paclitaxel, Bévacizumab, Transaminases.

Abstract

Breast and ovarian cancers have a common surgical and medical chemotherapy, radiotherapy and hormonal treatment. Chemotherapy with several chemical molecules causes, in addition to the anti-cancer effect, specific and non-specific toxicities. The objective of our study is to evaluate the liver function in 37 patients with breast or ovarian cancer. 20 breast cancer patients are treated with trastuzumab and cyclophosphamide-doxorubicin combination and 17 ovarian cancer patients are treated with paclitaxel, bevacizumab and paclitaxel-bevacizumab combination. ASAT/TGO and ALAT/TGP transaminases were determined on collected blood samples. Our results showed no significant increase in transaminase levels in all study groups.

Keywords: Breast cancer, Ovarian cancer, Chemotherapy, Trastuzumab, Cyclophosphamide-doxorubicin, Paclitaxel, Bevacizumab, Transaminases.

ملخص

يعالج سرطان الثدي والمبيض وعلاج كيميائي وجراحي، وعلاج إشعاعي وهرموني. يسبب العلاج الكيميائي بعدة جزيئات كيميائية، بالإضافة إلى التأثير المضاد للسرطان، سمية نوعية وغير نوعية. الهدف من دراستنا هو تقييم وظائف الكبد لدى 37 مريضاً يعانون من سرطان الثدي وسرطان المبيض. يتم علاج 20 مريضاً بسرطان الثدي باستخدام تركيبة *trastuzumab* و *cyclophosphamide-doxorubicin* ويتم علاج 17 مريضاً بسرطان المبيض باستخدام *paclitaxel* و *bevacizumab* و *paclitaxel-bevacizumab*. تم تحديد تركيز الترانسامينازات *ASAT / TGO* و *ALAT / TGP* في عينات الدم التي تجمعها. أظهرت نتائجنا عدم وجود زيادة معنوية في مستويات الترانساميناز في جميع مجموعات الدراسة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، سرطان المبيض ، العلاج الكيميائي، *Trastuzumab*, *Paclitaxel*, *Bevacizumab*, *Cyclophosphamide*, *doxorubicin*, *transaminases*.

Liste des figures

Figure 1: Etapes de la cancérogénèse	5
Figure 2: Schéma simplifié de la cancérogenèse liée à la génotoxicité et à la mutagenèse.....	7
Figure 3: Configuration interne du sein et aspect fonctionnel.....	8
Figure 4: Schéma du système reproducteur féminin	10
Figure 5: Comparaison entre les taux d'ASAT chez les patientes atteintes du cancer du sein.....	28
Figure 6 : Comparaison entre les taux d'ALAT chez les patientes atteintes du cancer du sein.	29
Figure 7: Comparaison entre les taux d'ASAT chez les patientes atteintes du cancer de l'ovaire.....	30
Figure 8: Comparaison entre les taux d'ALAT chez les patientes atteintes du cancer de l'ovaire.....	30

Liste des abréviations

- ACC:**L'Alsace contre le cancer
- ADCC:**Antibody Dependant Cell Cytotoxicity
- ADN:**AcideDésoxyribonucléique
- AKT:**Serine-threonine Protein Kinase
- ALAT:**Alanine Aminotransferase
- ANOVA:** Analyse of Variance
- ASAT:**Aspartate Amino Transferase
- BC:**Breast Cancer
- BRCA :**Breast Cancer (gène de susceptibilité au cancer du sein)
- CO:**Cancer D'ovaire
- CISH:**Chromogénétiquein situ Hybridization
- 2DG:** 2 Désoxy-D-Glucose
- DLT:** Dose LimitingToxicity
- DO:** DensitéOptique
- ER:** Oestrogenes Receptor
- FIGO:**International Federation of Gynecology and Obstetrics
- FISH:**Fluorescence in situ Hybridization
- GOG-0218:** Gynecologic Oncology Group -0218
- GGT:** Gamma-GlutamylTransférase
- HER-2:** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
- ICON-7 :** International Conference On Nitrification 7
- IRM :**Imagerie Par Résonance Magnétique
- LABC:**Locally Advanced Breast Cancer
- LDH:** Lactate déshydrogénese
- LHRH:** Luteinizing Hormone Releasing Hormone

MAPK: Mitogene-activated Protein Kinase

NADH: Nicotinamide Adenine Dinucléotide

NCT: Neoadjuvant Chemotherapy

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project

OMS : Organisation Mondiale De La Santé

PI3K : Phosphatidylinositol 3-Kinase

RHS : Réaction d'hypersensibilité

TGO: Transaminase Glutamate Oxalo-acétate

TGP: Transaminase Glutamique Pyruvique

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

Remerciments

Dédicace

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre I

Cancer : biologie et types

1. Biologie du cancer 4

1.1. Définition du cancer 4

1.2. Cancer et génétique 4

1.3. Caractéristiques des cellules cancéreuses 4

1.4. Cancérogénèse 4

1.4.1. Etapes de la cancérogénèse 5

1.4.2. Relation cancérogénèse et mutagenèse 5

2. Cancer du sein 7

2.1. Définition du cancer du sein 8

2.2. Signes et symptômes du cancer du sein 8

2.3. Diagnostic du cancer du sein 9

3. Cancer de l'ovaire 10

3.1. Définition du cancer de l'ovaire 10

3.2. Diagnostic du cancer de l'ovaire 11

Chapitre II

Traitements anticancéreux

1. Traitement du cancer du sein 13

1.1. Chirurgie 13

1.2. Radiothérapie 13

1.3. Chimiothérapie 13

1.3.1 Chimiothérapie adjuvante	14
1.3.2. Chimiothérapie néo-adjuvante.....	14
1.4.Hormonothérapie	14
2.Traitement du cancer de l’ovaire	15
2.1.Chirurgie	15
2.1.1.Chirurgie pour la maladie précoce	15
2.1.2.Chirurgie de la maladie avancée	15
2.2.Chimiothérapie	16
3.Médicaments chimio-thérapeutiques : mécanismes d’action	16
3.1.Trastuzumab	17
3.2.Bévacizumab	17
3.3. Paclitaxel	18
3.4.Docétaxel.....	18
3.5.Doxorubicine	19
3.6.Cyclophosphamide	19

Partie expérimentale

Matériel et Méthodes

1.Echantillonnage	23
1.1.Période d’étude	23
1.2.Population d’étude.....	23
2.Matériel et méthodes	23
2.1.Prélèvement sanguin	23
2.2.Méthodes	24
2.2.1.Dosage de l’aspartate amino-transférase (ASAT-TGO).....	24
2.2.2.Dosage de l’alanine amino-transférase (ALAT-TGP).....	25
3.Analyse statistique	25

Résultats et Interprétations

1.Evaluation des taux d'ASAT et d'ALAT chez les patientes atteintes de cancer du sein	28
2.Evaluation des taux d'ASAT et d'ALAT chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire	29
Discussion	32
Conclusion	37
Références bibliographiques	
Annexes	

Introduction

Introduction

Le cancer est devenu un enjeu majeur de santé publique à l'échelle planétaire tant dans les pays développés que ceux en voie de développement. C'est une des principales causes de mortalité dans le monde, représentant près de 10 millions de décès. 2,3 millions de femmes atteintes de cancer du sein ont été diagnostiquées et 685 000 décès ont été déclarés dans le monde. Un autre cancer touchant les femmes est celui de l'ovaire avec près de 300 000 nouveaux cas en 2020(*OMS ,2020*).

Pour la plupart des gens, le mot cancer évoque quelque chose de redoutable. Autrefois, on considérait cette maladie comme une croissance rapide et anarchique des cellules, mais on sait aujourd'hui qu'il s'agit d'un processus structuré et bien coordonné. En effet, il se produit une série de mutations transformant peu à peu une cellule normale en cellule immortelle et meurtrière métastases (*Mariab, 2005*).

Lorsque les mécanismes normaux de régulation n'ont plus d'effet sur la division des cellules, celles-ci se reproduisent de façon excessive et donnent naissance à une masse anormale dite néoplasmes. Les cancers sont des néoplasmes malins, à croissance très rapide. Ces cellules malignes possèdent un phénotype mutateur lui conférant une instabilité génétique, elles deviennent immortelles. Ces cellules peuvent également se détacher de la tumeur primitive et suivre les voies sanguines ou lymphatiques pour atteindre d'autres organes où elles forment des masses cancéreuses secondaires appelées métastases (*Mariab, 2005*).

Pour le cancer il existe généralement un classement selon les organes touchés, par exemple : le cancer du sein, de l'ovaire, du côlon, du pancréas, du cerveau, du sang et des poumons.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes. Il évolue toujours de manière silencieuse. La plupart des patientes découvrent leur maladie lors de leur dépistage de routine. D'autres peuvent présenter une masse mammaire découverte accidentellement, un changement de forme ou de taille du sein ou un écoulement du mamelon (*Alkabban et Ferguson, 2020*).

Par ailleurs, le cancer de l'ovaire est la principale cause de décès par cancer gynécologique. Bien qu'il ne soit pas courant, la plupart des femmes connaissent peu cette maladie, le cancer de l'ovaire est un diagnostic dévastateur. Ses symptômes ne sont pas spécifiques et il n'existe aucun outil de dépistage efficace (*Fitch et al., 2006*).

Les cancers du sein et de l'ovaire ont des traitements communs chirurgicaux et médicaux dont les effets secondaires se manifestent par une hépato-toxicité, une cardio-toxicité, une hypersensibilité, une diarrhée, une fatigue, une hémorragie et une leucopénie.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail propose d'évaluer la fonction hépatique chez des patientes atteintes de cancer du sein et d'autres atteintes de cancer de l'ovaire.

Notre mémoire sera réparti en deux parties. Dans la première partie nous avons réalisé une étude bibliographique, subdivisée en trois chapitres, portant sur la biologie du cancer, les cancers du sein et de l'ovaire ainsi que leurs traitements. La deuxième partie est représentée l'aspect pratique qui décrit les méthodes utilisées, les résultats obtenus et leur discussion.

Chapitre I

Cancer : biologie et types

1. Biologie du cancer

1.1. Définition du cancer

Le cancer est un problème systémique complexe qui implique des interactions entre les cellules cancéreuses et leurs microenvironnements tissulaires. Le cancer résulte de la survenue d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme. Celles-ci se mettent à se multiplier de manière anarchique et à proliférer, d'abord localement, puis dans le tissu avoisinant, puis à distance où elles forment des métastases (*Metzcar et al., 2019*).

1.2. Cancer et génétique

Les cancers sont des maladies génétiques somatiques par excellence. Qu'il y ait ou qu'il n'y ait pas d'antécédents familiaux, la survenue d'un cancer est toujours en relation avec l'acquisition d'anomalies génétiques par les cellules tumorales. La plupart des cancers ne sont donc pas héréditaires. Les cancers familiaux (10% des cancers humains) sont associés à une altération constitutionnelle (ou germinale) d'un gène. Cette altération est présente dans toutes les cellules de l'organisme, gamètes incluses. Elle peut être transmise à la descendance (*Janin, 1994*).

1.3 . Caractéristiques des cellules cancéreuses

Une cellule maligne possède les caractéristiques suivantes :

- l'autosuffisance en facteurs des signaux de croissance
- la résistance aux facteurs des signaux anti-croissance
- la résistance à l'apoptose
- le potentiel de division illimité
- l'angiogenèse
- l'invasion et les métastases (*Botta, 2005*).

1.4. Cancérogénèse

La cancérogénicité correspond aux différents changements cellulaires moléculaire ou autres, transformant la cellule d'un état de survie limité à un état immortel et s'accompagnant

d'une indépendance des facteurs de croissance exogènes. La cancérogénèse est un processus de mutagenicité auquel s'ajoute un pouvoir de malignité (*Botta, 2005*).

1.4.1. Etapes de la cancérogénèse

La cancérogénèse est un processus composé de trois étapes (Figure 1). Elles se font les unes à la suite des autres. À l'issue de l'initiation qui est caractérisée par une dysrégulation génomique, vient l'étape de promotion qui est le résultat d'un faisceau d'interactions entre cytokines (facteurs de croissance) et leurs récepteurs. Il en résulte une perte de l'homéostasie tissulaire et l'émergence de clones cellulaires transformés. La troisième étape de progression, est à l'origine du phénomène de dissémination métastatique. Elle résulte d'interactions entre le stroma et l'épithélium (*Tubiana, 2008*).

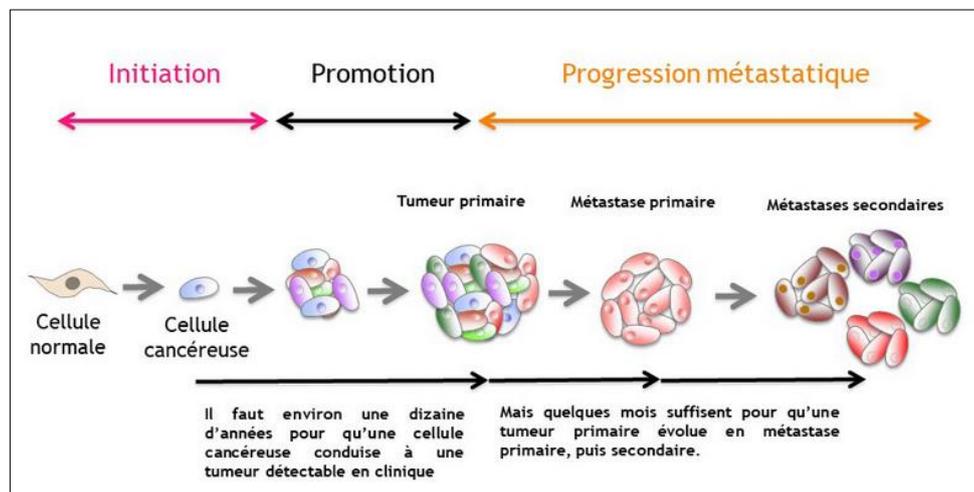


Figure 1: Etapes de la cancérogénèse (*ACC, 2019*).

1.4.2. Relation cancérogénèse et mutagenèse

Contrairement aux pathologies mono-géniques où un seul gène est altéré, le cancer est une pathologie multi-génique. Chaque cancer a pour origine l'altération de 10 à 20 gènes. Ces altérations se produisent de manière successive, chacune d'entre elles favorisant la suivante. Cette suite d'altérations se produit généralement sur une très longue plage chronologique (5 à 20 ans) (*Cazaux, 2010*).

La cellule cancéreuse est caractérisée par un phénotype mutateur lui conférant une instabilité génétique. En effet, la mutagenèse est une étape-clé de la cancérogénèse (Figure 2). Les trois événements mutagènes-clés de la cancérogénèse sont l'activation d'un proto-

oncogène, l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs et l'activation des gènes intervenant dans la restauration des télomères (*Botta, 2005*).

Les proto-oncogènes : sont associés à la régulation positive de la prolifération cellulaire. Ils codent des facteurs de croissance cellulaire, des protéines de transduction ou des récepteurs membranaires. Ils sont actifs durant l'embryogenèse et les réparations tissulaires, peu actifs à l'état physiologique, ils sont activables par mutation en oncogènes (*Tubiana, 2008*).

Les gènes suppresseurs de tumeurs : sont des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire et sont associés à l'arrêt du cycle cellulaire, à l'apoptose et à la réparation des lésions de l'ADN. Activables à l'état physiologique après un dommage de l'ADN ils sont rendus inactifs par mutation (*Monier, 2000*).

Le gène codant pour la télomérase : très peu active dans les cellules somatiques adultes, active dans les cellules germinales et dans les cellules embryonnaires joue un rôle majeur dans la lutte contre la sénescence cellulaire en permettant, par resynthèse en 5', la restauration des télomères (*Botta, 2005*).

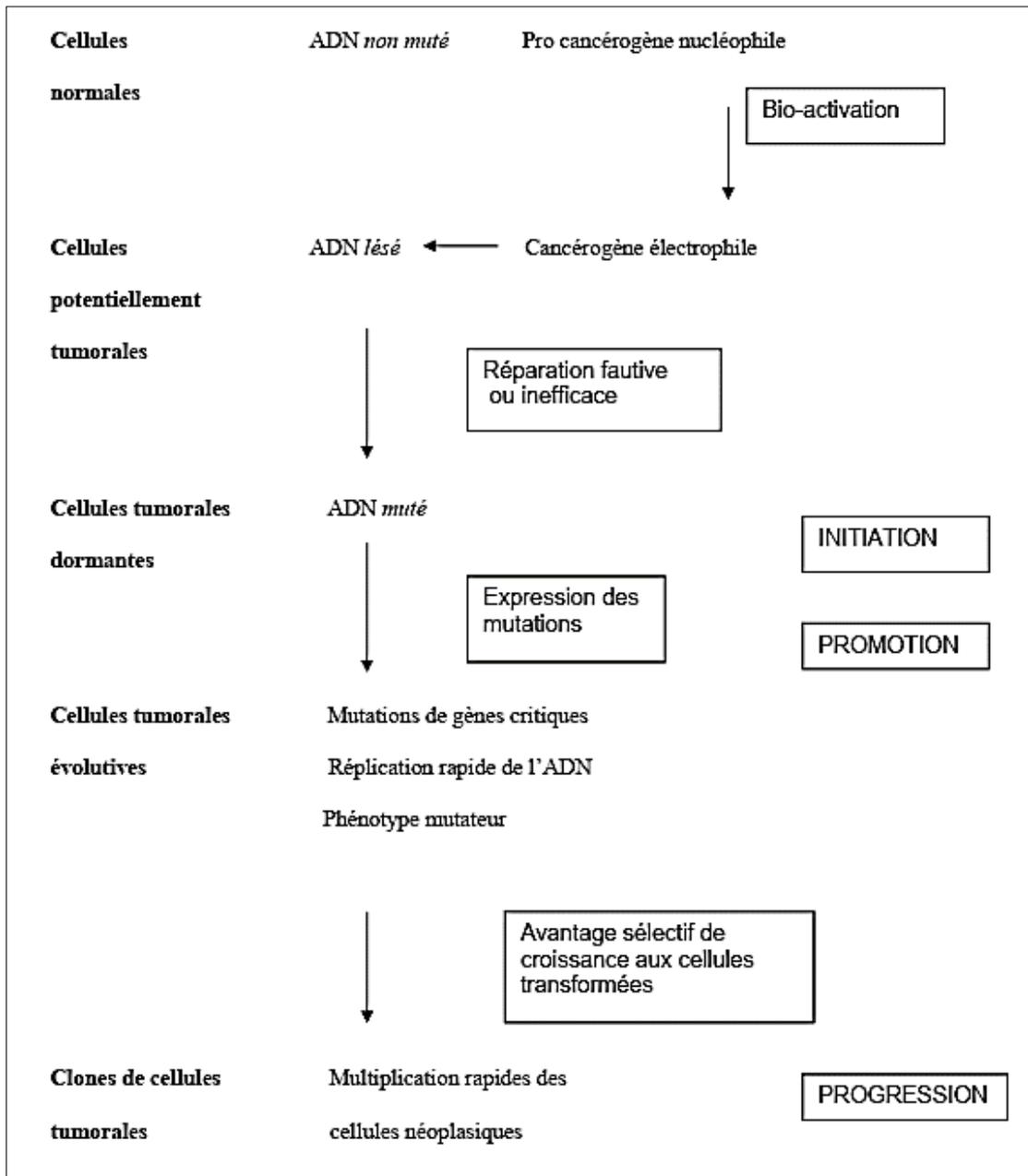


Figure 2: Schéma simplifié de la cancérogenèse liée à la géno-toxicité et à la mutagenèse (Botta, 2005).

2. Cancer du sein

Le sein est essentiellement formé d'un tissu conjonctif comportant un contingent de cellules adipeuses plus ou moins important. Les mamelons en continuité avec l'aréole sont constitués d'une peau modifiée, riche en glandes sébacées et sudoripares (glandes de Montgomery). Ils renferment des cellules musculaires lisses qui constituent un sphincter

circulaire et disposent d'une innervation sensitive et sympathique (Figure 3) (*Encha-razavi et Escudier, 2012*).

2.1. Définition du cancer du sein

Le cancer du sein est génétiquement et cliniquement une maladie hétérogène. Ce cancer apparaît à 85 % dans les cellules qui tapissent les canaux et à 15 % dans les cellules des lobules situés dans le tissu glandulaire du sein (*OMS 2021*).

Au départ, une tumeur cancéreuse reste dans le canal ou lobule d'origine (*in situ*), sans généralement provoquer aucun symptôme et en étant peu susceptible de se propager (métastase). Au fil du temps, ce cancer *in situ* (de stade 0) peut progresser et envahir les tissus mammaires voisins (cancer du sein infiltrant ou invasif), puis se propager dans les ganglions lymphatiques à proximité (métastase régionale) ou dans d'autres organes du corps (métastase distante). Les lésions métastatiques sont la principale cause de décès chez les patientes (*Geng et al., 2014*).

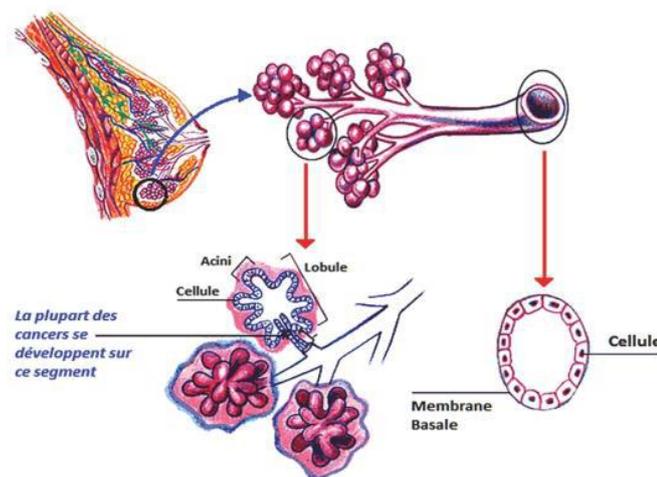


Figure 3: Configuration interne du sein et aspect fonctionnel (*Thille, 2016*).

2.2. Signes et symptômes du cancer du sein

Le cancer du sein prend la plupart du temps la forme d'une masse ou d'un épaissement non douloureux dans le sein. Il est important que toute femme remarquant une grosseur anormale au niveau du sein consulte un professionnel de la santé dans un délai d'un à deux mois, même si cette grosseur ne provoque aucune douleur. **Le fait de la** consultation dès les

premiers signes d'un possible symptôme contribue à renforcer l'efficacité du traitement (*OMS, 2021*).

En règle générale, le cancer du sein se manifeste par :

- Une masse ou un épaississement dans le sein,
- Un changement de taille, de forme ou d'apparence du sein,
- Des fossettes, des rougeurs, une peau d'orange ou d'autres changements cutanés,
- Une modification de l'apparence du mamelon ou de la peau qui l'entoure (aréole),
- Et/ou un écoulement anormal du mamelon (*OMS, 2021*).

2.3. Diagnostic du cancer du sein

Le diagnostic du cancer du sein repose sur un triple test comprenant un examen clinique, une imagerie (généralement une mammographie et/ou une échographie) et une biopsie à l'aiguille. L'évaluation consiste à réaliser les éléments appropriés du triple test, en tenant compte des caractéristiques et de la présentation de la patiente, et doit être réalisée avant de commencer le traitement. Une évaluation appropriée permet une discrimination précise entre les patientes atteintes d'un cancer du sein et celles qui présentent des pathologies bénignes (telles que le fibroadénome) ou des modifications normales du sein et qui peuvent être rassurées ou gérées en toute sécurité par un suivi, évitant ainsi la nécessité d'une intervention chirurgicale (*Harbeck et al., 2019*).

L'ultrasonographie est presque universellement utilisé pour évaluer les symptômes localisés, en tant que modalité d'imagerie initiale chez les jeunes femmes, pour identifier et caractériser les anomalies détectées à l'écran et, de préférence, pour une biopsie percutanée guidée par imagerie. L'échographie mammaire peut également être utilisée pour caractériser et pour faire la biopsie des ganglions lymphatiques chez les femmes suspectées d'avoir un cancer du sein (*Harbeck et al., 2019*).

L'évaluation par imagerie comprend également l'IRM pour des indications cliniques spécifiques, comme chez les femmes pour lesquelles les tests d'imagerie conventionnels ont été équivoqués, non concluants ou discordants, pour évaluer les femmes ayant des implants mammaires et pour évaluer les femmes ayant des métastases axillaires mais sans tumeur mammaire détectable. L'IRM préopératoire est également utilisée de manière sélective pour la stratification de maladie nouvellement diagnostiquée, mais il s'agit d'une pratique débattue

discutée, étant donné le peu de preuves qu'elle améliore les résultats cliniques. Cependant, l'IRM est conseillée pour l'évaluation préopératoire des cancers invasifs du lobulaire invasif nouvellement diagnostiqué (*Harbeck et al., 2019*).

3. Cancer de l'ovaire

Les ovaires sont des organes pairs situés de part et d'autre de l'utérus. Ils ont la forme d'amandes, mais sont deux fois plus gros (figure 4) ; leur plus grand axe mesure environ 4 cm. Chaque ovaire est maintenu en place dans la cavité péritonéale par plusieurs ligaments : le ligament propre de l'ovaire fixe l'ovaire à l'utérus ; le ligament suspenseur de l'ovaire fixe l'ovaire à la paroi du bassin ; le mésovarium suspend l'ovaire entre l'utérus et la paroi du bassin. Le ligament suspenseur de l'ovaire et le mésovarium font partie du ligament large de l'utérus, repli du péritoine qui recouvre l'utérus et soutient les trompes, l'utérus et le vagin. Le ligament propre de l'ovaire est situé à l'intérieur de ligament large de l'utérus (*Mariab, 2005*).

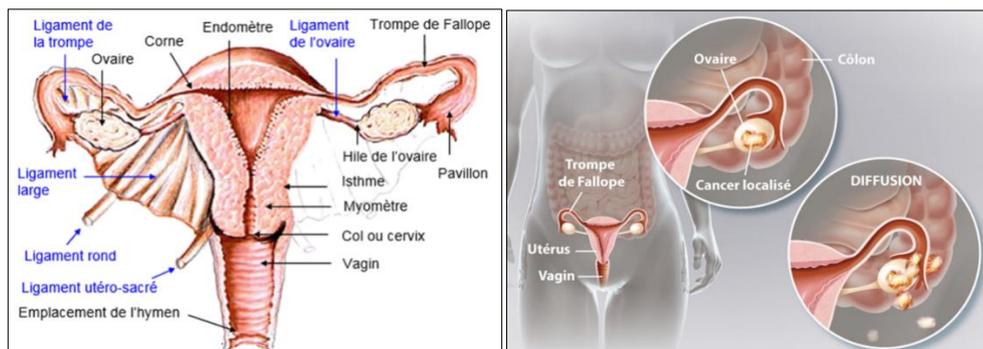


Figure 4: Schéma du système reproducteur féminin (*Mariab, 2005*).

3.1. Définition du cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est la sixième tumeur la plus fréquente chez les femmes et représente 25 % de toutes les tumeurs malignes affectant l'appareil génital féminin, avec des taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge atteignant les valeurs les plus élevées en Europe du nord-ouest et en Amérique du Nord. Le cancer de l'ovaire est le septième cancer féminin le plus fréquent dans le monde et la huitième cause de décès dans le monde. Une raison fondamentale de cette maladie mortelle est due à l'absence de symptômes spécifiques et à une propension marquée à la propagation péritonéale, également connue sous le nom de « carcinose péritonéale ». Environ 70 % des patientes atteintes de ce type de tumeur

présentent une maladie avancée (stade III ou IV), et environ 50 à 75 % des femmes atteintes de CO développeront une maladie persistante ou récurrente (*Polom et al., 2016*).

3.2. Diagnostic du cancer de l'ovaire

Le cancer épithélial de l'ovaire est le plus grave des cancers gynécologiques, avec une survie faible à cinq ans, estimée à 35 % tous stades confondus. Véritable « tueur silencieux » en raison d'un diagnostic presque toujours tardif au-delà de toutes ressources thérapeutiques, il est en revanche de bon pronostic lorsqu'il est découvert à un stade précoce (90 % au stade I A et 70 % au stade II) (*Chêne et al., 2011*).

Les facteurs de risque les plus importants sont l'âge avancé et les antécédents familiaux de cancer de l'ovaire et du sein. Les femmes qui présentent des symptômes de cancer de l'ovaire doivent subir un examen physique, une échographie trans-vaginale et la mesure de bio-marqueurs tels que l'antigène cancéreux 125. Si les résultats sont suspects pour un cancer de l'ovaire, la patiente doit être référée à un gynécologue oncologue.

Malgré le faible taux de diagnostic précoce, les lignes directrices déconseillent le dépistage systématique du cancer de l'ovaire chez les femmes à risque moyen, car le dépistage, y compris les examens pelviens de routine, est inefficace et associé à des dommages. Cependant, un essai récent a révélé un avantage potentiel du dépistage annuel à l'aide d'un algorithme basé sur des mesures en série de l'antigène cancéreux 125 suivies d'une échographie trans-vaginale pour les femmes à risque accru, tel que déterminé par l'algorithme.

Les femmes ayant des antécédents familiaux à risque accru doivent être référées pour un conseil génétique et si des mutations génétiques (par exemple, des mutations BRCA) **sont identifiées une salpingo-ovariectomie bilatérale peut être envisagée pour réduire le risque.** Chez les femmes à risque moyen et élevé, l'utilisation de contraceptifs hormonaux à long terme réduit le risque d'environ 50 %.

Le traitement du cancer de l'ovaire implique généralement une intervention chirurgicale, avec ou sans chimiothérapie intra-péritonéale et intraveineuse. Les médecins de soins primaires jouent un rôle important dans la surveillance post-traitement et les soins de fin de vie (*Doubeni et al., 2016*).

Chapitre II

Traitements anticancéreux

1. Traitement du cancer du sein

1.1. Chirurgie

Les options chirurgicales pour le cancer du sein se répartissent en deux catégories principales : la mastectomie ou la chirurgie mammaire conservatrice. Le traitement conservateur du cancer du sein associe une exérèse chirurgicale de la tumeur et de la glande adjacente, le traitement des ganglions axillaires et une irradiation du sein conservé. Les indications initiales du traitement conservateur étaient limitées aux tumeurs de moins de 3 cm, uni-focales, non inflammatoires. Par ailleurs, l'utilisation de traitements préopératoires (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) permet d'étendre les indications du traitement conservateur à des tumeurs plus volumineuses. Une autre approche consiste à réaliser des exérèses chirurgicales élargies tout en conservant le sein (chirurgie onco-plastique) (*Doridot et al., 2004*).

1.2. Radiothérapie

La radiothérapie représente une pierre angulaire du traitement du cancer du sein à la fois pour les patientes subissant une conservation mammaire et pour celles subissant une mastectomie. Les essais évaluant la thérapie mammaire conservatrice ont établi le bénéfice de la radiothérapie adjuvante en termes de contrôle local et de mortalité par cancer du sein, tandis que les essais évaluant la radiothérapie post-mastectomie ont démontré une amélioration de la survie pour des patientes sélectionnées de manière appropriée (*Boyages, 2017*).

1.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation de médicaments anticancéreux comme traitement systémique pour traiter le cancer. Les modalités de chimiothérapie sont la thérapie adjuvante et chimiothérapie néo-adjuvante administrés respectivement après et avant la chirurgie.

De nombreux types de médicaments chimio-thérapeutiques sont utilisés pour traiter le cancer du sein. Ils agissent de différentes manières et peuvent être administrés en différentes combinaisons. Certains médicaments qui sont utilisés ensemble comprennent le cyclophosphamide (Cytosan), la Doxorubicine (Adriamycin) ou l'Epirubicine (Ellence), le 5-fluorouracile (Adrucil), le Méthotrexate (Rheumatrex), le Paclitaxel (Taxol) ou le Docetaxel (Taxotere), Herceptin et 2-désoxy-D-glucose (2DG).

Un certain nombre d'études antérieures ont montré que la chimiothérapie d'association est le schéma thérapeutique le plus efficace comparé à celui basé sur un seul médicament. En effet, les différents médicaments agissent de manière légèrement différente, de sorte qu'ensemble, ils augmentent leur capacité à tuer les cellules cancéreuses et, en ayant un impact potentiellement plus important, induisent des effets secondaires moins graves (*Mahdiyeh et Jalil Pirayesh, 2017*).

1.3.1 Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est généralement recommandée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce à haut risque de récurrence. Cela inclut généralement les patients présentant une biologie tumorale défavorable (récepteur des œstrogènes (ER) négatif, récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (*HER2*) positif, scores de puces génomiques de haut grade et à haut risque) et à un stade plus avancé, selon des algorithmes complexes (*Ward et al., 2019*).

1.3.2. Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante (*NCT*) est considérée comme le traitement standard du cancer du sein localement avancé (*LABC*). La *NCT* est largement acceptée car il a été démontré qu'elle peut réduire la maladie et permettre la réalisation d'une chirurgie mammaire conservatrice chez les patientes *LABC* initialement candidates à une mastectomie ou inopérables (*Zhou et Li, 2016*).

1.4.Hormonothérapie

L'hormonothérapie, le plus ancien traitement médical efficace connu pour le cancer du sein, est encore largement utilisée aujourd'hui. L'efficacité de nombreux traitements hormonaux (anti-œstrogènes) du cancer du sein, avec une régression tumorale atteignant environ 30 % des formes avancées ou plus dans les formes hormono-dépendantes identifiées par les dosages des récepteurs hormonaux tumoraux a été démontrée. La castration par chirurgie, radiothérapie ou anti-LHRH est toujours proposée comme l'un des traitements suppressifs possibles. L'autre type de gestion hormonale actuellement utilisé est l'agent anti-œstrogène tamoxifène qui est généralement bien toléré. Des doses élevées de progestérones synthétiques ou d'agents anti-aromatases tels que l'aminoglutéthimide sont également prescrites. Ces traitements nécessitent une association moins bien tolérée avec des traitements à l'hydrocortisone ou aux corticoïdes (*Rouessé, 1994-1995*).

Les indications de l'hormonothérapie sont devenues assez précises. En tant qu'adjuvant, la castration avant la ménopause et le tamoxifène après la ménopause se sont révélés être des méthodes importantes ; dans une méta-analyse publiée en 1992. Le rôle de chacun de ces traitements dans le cadre d'une prise en charge globale de la chimiothérapie reste à déterminer. En cas de métastases, l'hormonothérapie, quelle que soit la modalité utilisée, reste particulièrement utile chez les femmes âgées avec des dosages positifs des récepteurs hormonaux (*Rouessé, 1994-1995*).

2. Traitement du cancer de l'ovaire

2.1. Chirurgie

2.1.1. Chirurgie pour la maladie précoce

La maladie précoce fait référence à une tumeur maligne qui se limite aux ovaires (FIGO Stade I). La prise en charge chirurgicale par hystérectomie abdominale totale, salpingo-ovariectomie bilatérale, est généralement curative avec un suivi postopératoire au cours des années à venir qui est nécessaire pour détecter la réapparition (*Rooth, 2013*).

La chirurgie préservant la fertilité peut être envisagée chez les jeunes femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade I, ou avec une tumeur qui est limitée ou a un faible potentiel malin. Dans cette situation, une salpingo-ovariectomie unilatérale peut être réalisée lorsque l'ovaire restant est normal (*Rooth, 2013*).

2.1.2. Chirurgie de la maladie avancée

Le cancer de l'ovaire se métastase dans le péritoine vers d'autres organes pelviens par la migration des cellules exfoliées dans la circulation normale du liquide péritonéal, ou via le système lymphatique ou des systèmes circulatoires. Environ les deux tiers des femmes diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire présentera une tumeur classée par stade FIGO de grade Ic ou supérieur impliquant une malignité, qui s'est propagé au-delà du bassin (*Rooth, 2013*).

La prise en charge du cancer de l'ovaire avancé est difficile et le traitement chirurgical est rarement curatif. Dans ces circonstances, la chirurgie cyto-réductrice pour éliminer au maximum la maladie que possible est suivie d'une chimiothérapie pour situation où une qualité de vie atteignable est possible pour la femme. Cela peut également prendre la forme

d'une chirurgie palliative visant à soulager les symptômes pour améliorer la qualité de vie immédiate. La chirurgie peut être classée comme primaire (effectuée pour la première fois, avant ou après chimiothérapie) ou secondaire (réalisé après une chirurgie primaire) (*Rooth, 2013*).

2.2. Chimiothérapie

L'utilisation de la chimiothérapie dans le traitement du cancer de l'ovaire implique généralement l'application d'un régime standard de médicaments cytotoxiques, qui est administré sur une période de plusieurs semaines et suit généralement la prise en charge chirurgicale initiale (adjuvant). Dans la maladie avancée, la chimiothérapie peut être utilisée après examen histologique de diagnostic en tant que prise en charge de première ligne dans le but de réduction de la taille de la tumeur avant la chirurgie (néo-adjuvant) (*Rooth, 2013*).

Les cancers de l'ovaire répondent généralement bien aux injections intra veineuses de chimiothérapie avec des médicaments à base de platine. Des études ont montré des taux de survie plus élevés lorsque le paclitaxel est associé à un agent platine (*Rooth, 2013*).

Il y a des indications que la chimiothérapie intra-péritonéale administré via un cathéter intra-abdominal peut améliorer les résultats et augmenter la survie. Cependant, l'utilisation par cette voie est associée avec une plus grande toxicité et une augmentation du nombre d'effets indésirables par rapport à la chimiothérapie intraveineuse standard (*Rooth, 2013*).

Le bevacizumab (Avastin) a récemment été autorisé par la commission européenne pour une utilisation en combinaison avec la norme chimiothérapie comme traitement de première ligne après la chirurgie pour les femmes avec un cancer de l'ovaire avancé. Le médicament agit en inhibant le développement de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) nécessaire pour la croissance et la propagation des tumeurs ovariennes. Plusieurs essais suggèrent que, bien que ne convenant pas à toutes les femmes, l'utilisation de bevacizumab plus chimiothérapie améliore à la fois les résultats et qualité de vie (*Rooth, 2013*).

3. Médicaments chimio-thérapeutiques : mécanismes d'action

3.1. Trastuzumab

C'est un anticorps monoclonal qui se lie avec une grande affinité au domaine extracellulaire de HER2. Il existe un consensus sur le fait que son mécanisme d'action résulte de la co-influence de multiples actions. Récemment, **De** et ses collaborateurs ont passé en revue le mécanisme d'action du trastuzumab, proposant qu'il agisse de manière directe à trois niveaux principaux : - En inhibant l'hétéro-dimérisation HER2-HER3 indépendante du ligand qui se produit dans des conditions de surexpression de HER2 ; - En empêchant le clivage protéolytique du domaine extracellulaire de HER2 et la formation du fragment actif p95HER2 ; et - En induisant la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) envers les tumeurs HER2-positives en s'engageant avec les récepteurs Fc sur les cellules effectrices immunitaires (*Sarosiek et Morawski, 2018*). Ces actions entraînent une régulation négative des voies de signalisation, qui impliquent la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) /protéine kinase B (Akt) et la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK) (*Maximiano et al., 2016*).

Le trastuzumab améliore la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce ou métastatique et doit être administré en complément d'une chimiothérapie. Mais avant d'initier un traitement par trastuzumab, il faut s'assurer que l'expression du récepteur HER2 qui est augmentée dans le tissu néoplasique du patient. Cette surexpression du HER2 s'effectue par analyse immuno-histochimique avec un score +3 ou par biologie atomique (détermination de l'amplification du gène du récepteur HER2 par croisement dans sa position par hybridation en fluorescence « FISH » ou par hybridation en place par l'apparition de la coloration « CISH » (*Maximiano et al., 2016*).

Le trastuzumab est administré seul (en monothérapie) à une patiente qui a déjà reçu une ou plusieurs chimiothérapies pour traiter sa maladie métastatique, ou en association avec le paclétaxel ou le docétaxel à une patiente qui n'a pas encore reçu de chimiothérapie pour traiter sa maladie métastatique (*Maximiano et al., 2016*).

3.2. Bévacicumab

Au cours des deux dernières décennies, la thérapie en doublet à base de platine et de taxane a été le schéma de chimiothérapie adjuvant préféré. Le bevacizumab est théorisé comme agissant en synergie avec la chimiothérapie standard pour cibler l'angiogenèse. Le carboplatine induit l'expression du VEGF dans le micro-environnement tumoral,

potentialisant l'effet du bévaizumab et le paclitaxel sont des antiangiogéniques inhibant la prolifération et la migration des cellules endothéliales. Bévacicumab normalise également la vascularisation tumorale pour faciliter l'administration d'agents chimio-thérapeutiques. Les premières études de phase II de le bévacizumab en monothérapie comme traitement de rattrapage chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire lourdement prétraitées a démontré et l'efficacité du bévacizumab et a fourni les données préliminaires pour lancer un essai de phase III. En 2011, les résultats de deux essais cliniques randomisés de phase III, GOG-0218 et ICON-7, ont été publiés simultanément et ont montré une augmentation significative de la survie sans progression lorsque le bevacizumab a été ajouté à l'adjuvant standard chimiothérapie avec carboplatine et paclitaxel (*Rossi et al., 2017*).

3.3. Paclitaxel

Le Taxol (nom générique paclitaxel) est un médicament stabilisateur des microtubules qui est approuvé par la Food and Drug Administration pour le traitement du cancer de l'ovaire, du sein et du poumon, ainsi que du sarcome de Kaposi. Le paclitaxel provoque l'arrêt mitotique, ce qui entraîne la mort cellulaire d'un sous-ensemble de la population arrêtée.

Comme tous les médicaments, le paclitaxel présente des effets dépendants de la concentration. Les effets rapides et spectaculaires des concentrations élevées de paclitaxel sur la mitose et la mort cellulaire sont considérés comme responsables de son efficacité dans le traitement du cancer. Les données récemment disponibles démontrent que, plutôt que de provoquer un arrêt mitotique, les concentrations intra-tumorales de paclitaxel provoquent la mort cellulaire en raison de la désagrégation des chromosomes sur les fuseaux multipolaires (*Weaver, 2014*).

3.4. Docétaxel

Le docétaxel appartient à la famille des médicaments anticancéreux appelés taxoïdes. Il favorise l'assemblage des microtubules et les stabilise, empêchant leur dépolymérisation. Il est utilisé pour le traitement du cancer du sein à un stade précoce avec ou sans atteinte des ganglions lymphatique, il peut être administré en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide. Pour le traitement du cancer du sein à un stade avancé, le docétaxel peut être administré soit seul, soit en association à la doxorubicine, au trastuzumab ou à la capécitabine (*Cortes et Pazdur, 1995*).

La principale toxicité limitant la dose (DLT) du docétaxel était une neutropénie dépendante de la dose ; un autre effet secondaire majeur était une mucosite de grade 3. Les autres effets, généralement moins graves, comprenaient des réactions d'hypersensibilité (RHS), des neuro-toxicités, des réactions cutanées, une alopécie et une asthénie (*Cortes et Pazdur, 1995*).

3.5. Doxorubicine

La doxorubicine est un agent intercalant, antinéoplasique cytotatique antibiotique de la famille des anthracyclines. La doxorubicine est l'agent le plus actif contre les tumeurs solides, en particulier le cancer du sein. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, le docétaxel et la doxorubicine ont la plus grande activité en tant qu'agents uniques (*Trebunova et al., 2012*).

La doxorubicine est un médicament de première intention pour la chimiothérapie du cancer du sein. Cependant, avec la prolongation du cycle de chimiothérapie, les cellules cancéreuses du sein sont de plus en plus tentées de résister au doxorubicine, et pendant ce temps, une dose cumulative élevée de doxorubicine entraîne une myopathie cardiaque qui peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive potentiellement mortelle. Accrus, et ces effets peuvent entraîner un échec de la chimiothérapie. Par conséquent, il est nécessaire de rechercher un agent en association médicamenteuse avec doxorubicine, qui peut non seulement améliorer la chimio-sensibilité de doxorubicine mais également réduire les effets secondaires toxiques (*Kun et al., 2019*).

3.6. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide, également connu sous le nom de cytophosphane, est un agent antitumoral alkylant de la moutarde à l'azote du groupe oxazophorine. C'est un pro-médicament qui est converti en formes actives dans le foie aboutissant à la formation d'un produit qui assure les réticulations d'ADN inter-brin et intra-brin ce qui expliquent ses propriétés cytotoxiques (*Trebunova et al., 2012*).

Il est utilisé en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques pour la chimiothérapie de tumeurs, notamment les tumeurs malignes du sein, lymphoïdes et pédiatriques (*Moore, 1991*).

Le cyclophosphamide est utilisé à des doses allant de 1,5 à 60 mg/kg/jour. Il existe une courbe dose-réponse abrupte et des réductions de dose peuvent entraîner des résultats défavorables. La myélo-suppression est la toxicité limitant la dose. Les complications à plus long terme du traitement par cyclophosphamide comprennent l'infertilité et une incidence accrue de deuxièmes tumeurs malignes (*Emadi et al., 2009*).

Partie expérimentale

Matériel et Méthodes

L'objectif de cette étude est d'évaluer la fonction hépatique par dosage des transaminases chez des patientes atteintes de cancer du sein et du cancer de l'ovaire.

1. Echantillonnage

1.1. Période d'étude

Cette étude a été effectuée durant la période allant du fin mars jusqu'à fin avril 2021. L'échantillonnage a été effectué au niveau du service d'oncologie de l'hôpital IBN ZOHR de la wilaya de Guelma.

1.2. Population d'étude

L'étude a été portée sur 37 patients de sexe féminin. Ces patientes sont réparties en deux groupes de 20 et de 17 patientes souffrant respectivement de cancer du sein et de cancer de l'ovaire. Chaque groupe est divisé à son tour en sous-groupes traités par différents types de médicaments cytotoxiques. La répartition de groupes de patientes traitées suit le schéma suivant :

Groupe Trastu ($n=10$) : patientes ayant un cancer du sein et traitées par le trastuzumab.

Groupe Cyclo-Doxo ($n=10$) : patientes ayant un cancer du sein et traitées par l'association des médicaments cyclophosphamide et doxorubicine.

Groupe Pac ($n=5$) : patientes ayant un cancer de l'ovaire et traitées par le paclitaxel.

Groupe Béva ($n=6$) : patientes ayant un cancer de l'ovaire et traitées par le Bévacicumab.

Groupe Pac-Béva ($n=6$) : patientes ayant un cancer de l'ovaire et traitées par l'association des deux médicaments paclitaxel et bévacizumab.

2. Matériel et méthodes

2.1. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins ont été effectués sur du sang veineux à partir de la veine superficielle du pli du coude et ce après un jeûne d'une durée de 8 heures au minimum. Il est à noter que pour le dosage des transaminases hépatiques, le jeûne n'est pas nécessaire puisqu'il n'influence pas le résultat de l'analyse.

Pour le dosage des transaminases, le prélèvement sanguin se fait sur un tube sec. Après une centrifugation du sang à 4000 rpm pendant 5 min est effectuée afin de séparer le sérum du reste des constituants sanguins.

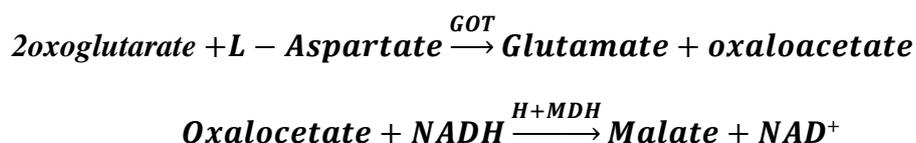
2.2. Méthodes

Les transaminases sont de bons indicateurs de la fonction hépatique. En effet, les transaminases sont des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules hépatiques. Leur rôle est de transférer un groupe amine lors des nombreux processus biochimiques qui se déroulent au niveau hépatique. Leur augmentation reflète une lésion cellulaire, en particulier au niveau hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire.

2.2.1. Dosage de l'aspartate amino-transférase (ASAT-TGO)

Principe

Détermination cinétique de l'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT-TGO). La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif de travail dont la composition est détaillée dans l'annexe 1. Le schéma réactionnel est le suivant :



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

Mode opératoire

Dans un tube sec, 1 ml de réactif de travail Réf (20043) est mis en pré-incubation d'une minute à 37°C. 100 µl de sérum est ajouté au réactif et mélangé puis incubé pendant une minute. Le suivi de la diminution de l'absorbance est effectué pendant 3 minutes à 340 nm (par semi-automate microlab 300).

Expression des résultats

Les résultats exprimant le taux de la transaminase ASAT est calculé selon la formule : $\Delta\text{DO}/\text{min} \times 1750$. Les résultats sont exprimés en UI/L.

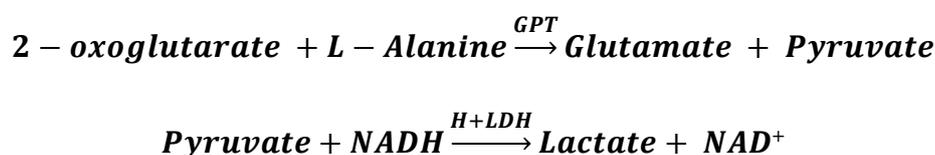
Valeurs usuelles

Les valeurs normales des taux de TGO/ASAT pour des sujets féminins sont comprises entre 10 et 35 UI/L (*Le journal des femmes, 2021*).

2.2.2. Dosage de l'alanine amino-transférase (ALAT-TGP)

Principe

Le principe est basé sur la détermination cinétique de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT-TGP). La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif de travail dont la préparation est expliquée dans l'annexe 2. Le schéma réactionnel est le suivant :



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

Mode opératoire

Dans un tube sec, une pré-incubation d'une minute à 37 °C de 1 ml de réactif de travail Réf (20043) est effectuée. Puis, 100 µl de sérum est ajouté au réactif, mélangé ensuite incubé pendant une minute. Le suivi de la diminution de l'absorbance est effectué pendant 3 minutes à 340 nm (par semi automate : microlab 300).

Expression des résultats

Les résultats exprimant le taux de la transaminase ALAT est calculé selon la formule : $\Delta\text{DO}/\text{min} \times 1750$. Les résultats sont exprimés en UI/L.

Valeurs usuelles

Les valeurs normales des taux de TGP/ALAT pour des sujets féminins sont comprises entre 06 et 35 UI/L (*Le journal des femmes, 2021*).

3. Analyse statistique

Toutes les données ont été exprimées en moyenne \pm S.E.M., l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel GraphPadPrism 5.01. Les différences entre les groupes ont été

analysées à l'aide de l'analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie des tests de comparaison multiple de Tukey. Un $p > 0,05$ a été considéré comme statistiquement non significatif.

Résultats et Interprétations

1. Evaluation des taux d'ASAT et d'ALAT chez les patientes atteintes de cancer du sein

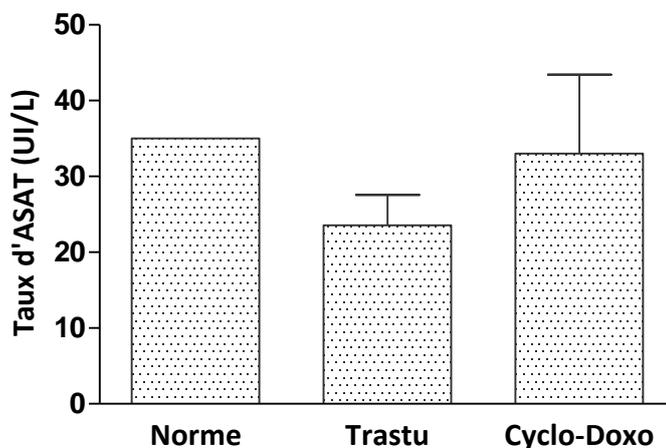


Figure 5: Comparaison entre les taux d'ASAT chez les patientes atteintes du cancer du sein.

Chaque barre représente la moyenne \pm S.E.M. des taux d'ASAT chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire et traitées par trastuzumab (Trastu) ou par l'association (Cyclo-Doxo). La différence des taux d'ASAT entre les différents groupes de traitement a été analysée par le test d'ANOVA à un facteur suivi d'un test de Tukey (* $p > 0,05$).

Sachant que les valeurs normales des taux de l'ASAT pour des sujets féminins sont comprises entre 10 et 35 UI/L, le traitement par le trastuzumab et par l'association cyclophosphamide-doxorubicine n'a pas causé d'augmentation significative du niveau de l'ASAT dans le sang avec des valeurs moyennes égales à $23,57 \pm 4,011$ et $33,00 \pm 10,46$ UI/L respectivement.

En comparant les taux d'ASAT entre les deux groupes, une augmentation dans le groupe traité par l'association cyclophosphamide-doxorubicine a été remarquée par rapport au groupe traité par le trastuzumab mais cette différence est statistiquement significative ($p > 0,05$).

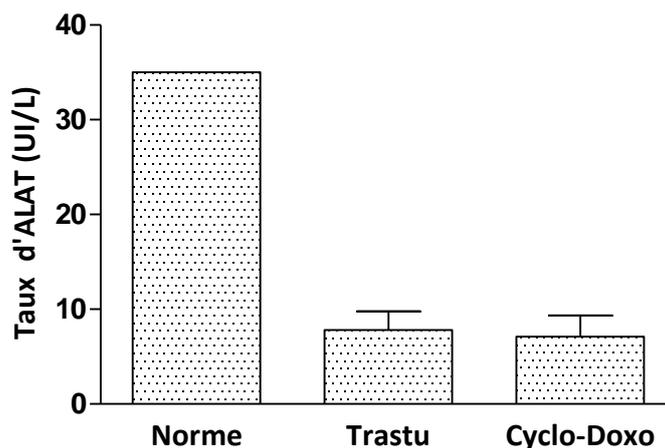


Figure 6 : Comparaison entre les taux d'ALAT chez les patientes atteintes du cancer du sein.

Chaque barre représente la moyenne \pm S.E.M. des taux d'ALAT chez les patientes atteintes de cancer du sein et traitées par trastuzumab (Trastu) ou par l'association (Cyclo-Doxo). La différence des taux d'ASAT entre les différents groupes de traitement a été analysée par le test d'ANOVA à un facteur suivi du post-test de Tukey (* $p > 0,05$).

D'après les résultats représentés par la figure 2, il est clair que les taux d'ALAT dans les deux groupes traités par le trastuzumab et par l'association cyclophosphamide-doxorubicine sont dans les normes comprises entre 6 et 35 UI/L pour des sujets féminins. Ces deux taux sont $7,80 \pm 1,99$ et $7,11 \pm 2,23$ UI/L.

Par ailleurs, les deux groupes traités (trastu et cyclo-doxo) ne montrent pas de différence significative avec des valeurs de $7,80 \pm 1,99$ et $7,11 \pm 2,23$ UI/L respectivement.

2. Evaluation des taux d'ASAT et d'ALAT chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire

La figure 3 montre que les niveaux de l'ASAT chez les groupes traités par le paclitaxel, le bévacizumab et l'association de ces deux médicaments sont dans les normes comprises entre 10 et 35 UI/L.

Dans une deuxième comparaison une légère augmentation du taux de l'ASAT est observé dans le groupe traité par le bévacizumab avec une valeur égale à $33,00 \pm 6,042$ UI/L comparé aux deux autres groupes traités par le paclitaxel et l'association Paclitaxel et Bévacizumab où le taux d'ASAT est estimé à $27,00 \pm 1,52$ et $20,00 \pm 0,5774$ UI/L respectivement. Cette augmentation remarquée n'est pas statistiquement significative.

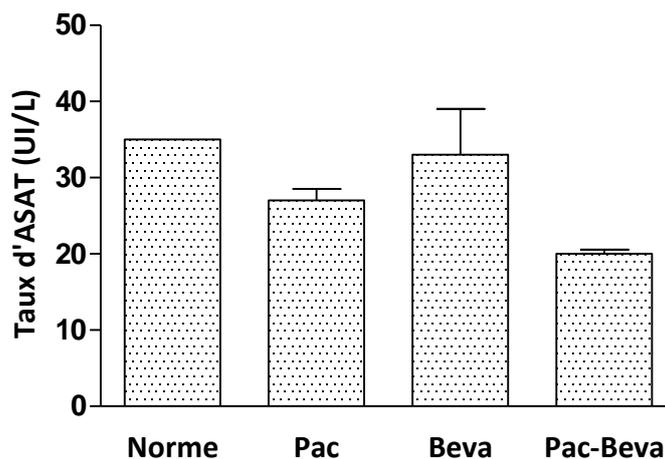


Figure 7: Comparaison entre les taux d'ASAT chez les patientes atteintes du cancer de l'ovaire.

Chaque barre représente la moyenne \pm S.E.M. des taux d'ASAT chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire et traitées par paclitaxel (Pac) ou par bévaccisumab (Beva) ou par l'association paclitaxel-bévaccisumab (Pac-Beva). La différence des taux d'ASAT entre les différents groupes de traitement a été analysée par le test d'ANOVA à un facteur suivi du post-test de Tukey (* $p > 0,05$).

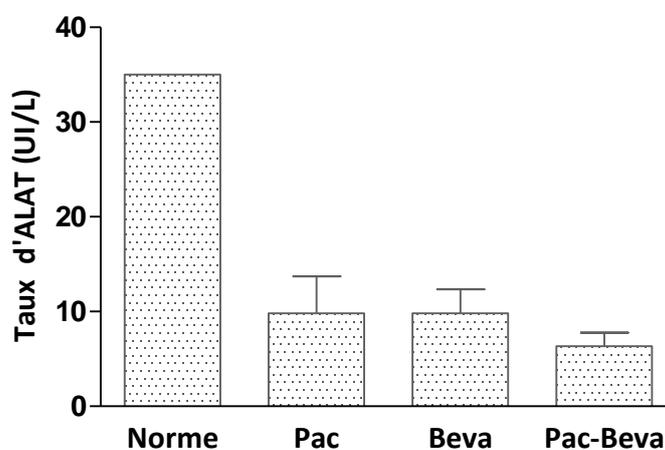


Figure 8: Comparaison entre les taux d'ALAT chez les patientes atteintes du cancer de l'ovaire.

Chaque barre représente la moyenne \pm S.E.M. des taux d'ALAT chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire et traitées par paclitaxel (Pac) ou par bévaccisumab (Beva) ou par l'association paclitaxel-bévaccisumab (Pac-Beva). La différence des taux d'ASAT entre les différents groupes de traitement a été analysée par le test d'ANOVA à un facteur suivi du post-test de Tukey (* $p > 0,05$).

Les résultats représentés par la figure 4 révèlent que le taux d'ALAT dans les trois groupes de traitement sont dans les normes comprises entre 6 et 35 UI/L pour des sujets féminins avec des valeurs de $9,80 \pm 3,92$, $9,80 \pm 2,53$ et $6,33 \pm 1,45$ UI/L respectives aux groupes Pac, Béva, et Pac-Béva. Lorsque ses trois valeurs sont comparées entre elles, aucune différence statistiquement significative n'a été notée.

Discussion

Discussion

Le foie est un organe vital de l'organisme, qui exerce de multiples fonctions, parmi lesquelles la filtration et l'épuration du sang, la transformation de substances absorbées et le stockage. L'hépatotoxicité est un dysfonctionnement hépatique ou dommages des hépatocytes qui sont associés à une surcharge d'hépatotoxines ou d'hépatotoxiques (*Larrey, 2009*).

Un bilan hépatique est un examen sanguin permettant d'évaluer cette fonction hépatique et de contrôler le fonctionnement du foie. Le bilan hépatique permet de doser divers marqueurs de l'activité du foie, notamment ses enzymes telles que les transaminases (ASAT et ALAT), la phosphatase alcaline dont l'élévation de sa concentration peut indiquer une obstruction des canaux biliaires, la gamma-glutamyl transférase (GGT) et la lactate déshydrogénase (LDH) (*Berthélémy, 2015*).

Concernant les transaminases, l'ASAT est localisée essentiellement dans les cellules du cœur et du foie et est libérée dans la circulation sanguine en cas de lésions des cellules cardiaques, hépatiques ou musculaires. L'ALAT est une enzyme présente essentiellement dans les cellules du foie. Leurs taux dans le sang sont mesurés simultanément, et le rapport ASAT/ALAT sera calculé, car il donne des indications sur le type de lésion ou de pathologie hépatique en cause (*Lacille, 2000*).

Vue que le foie est l'organe principal du métabolisme des xénobiotiques, il est impératif de vérifier rapidement l'état du foie lors d'un traitement aux cytotoxiques pouvant avoir des hépatotoxicités cumulatives afin d'éviter des lésions hépatiques graves et pour surveiller la réponse au traitement du patient.

Dans notre étude portée sur 37 patientes atteintes de cancer du sein ou de cancer d'ovaire, le traitement chimio-thérapeutique est assuré par plusieurs drogues : trastuzumab, association cyclophosphamide-doxorubicine, bévacizumab, paclitaxel association paclitaxel-bévacizumab. Le taux des transaminases ASAT et ALAT déterminés est normal. Sachant que l'âge de la maladie chez ces patientes est inconnu ainsi que l'état d'avancement des patientes dans leurs protocoles thérapeutiques respectifs, il est donc impossible de confirmer ou d'infirmier l'effet hépatotoxique de ces traitements anticancéreux.

Traitement du cancer du sein par Trastuzumab

Le trastuzumab est généralement considéré comme un médicament très sûr, mais il y a eu des cas de réaction à la perfusion et de cardiotoxicité. Une étude de cas-témoin, décrite par **Ishizuna** et ses collaborateurs, a rapporté un cas rare d'hépatotoxicité induite par le trastuzumab utilisé pour le traitement du cancer du sein positif au récepteurs de croissance épidermique humains de type 2 (HER2). La patiente était une femme japonaise post-ménopausée de 60 ans. Elle avait un cancer du sein gauche (stade IIB) qui était positif pour le récepteur d'œstrogène, pour le récepteur de progestérone et pour le récepteur de facteur HER2 et 3. Elle a commencé à recevoir un traitement à base d'épirubicine et de cyclophosphamide mais a développé une hépatotoxicité avec des taux de transaminases normaux. La thérapie a été interrompue après deux cycles, et une thérapie au trastuzumab (4mg/kg) a été commencée. Cependant, une hépatotoxicité (aspartate aminotransférase 267U/L, alanine aminotransférase 246U/L) est réapparue et le trastuzumab a été interrompu (*Ishizuna et al., 2014*).

Une autre étude cas-témoins, concerne une patiente de 60 ans qui a été traitée par le trastuzumab pour un carcinome canalaire invasif de stade I du sein droit. Elle a terminé avec succès 6 mois de traitement par le trastuzumab lorsqu'une augmentation des transaminases hépatiques a été observée lors d'un examen de routine (ASAT (93U/L et ALAT (91U/L). Des tests pour des maladies hépatiques aiguës et chroniques étaient négatifs. Le trastuzumab était considéré comme le coupable la cause la plus probable de la lésion hépatique (*Vucicevic et al., 2013*).

Une méta-analyse a été réalisée sur des essais cliniques randomisés comparant le trastuzumab à un traitement de contrôle chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif. L'étude a démontré que le traitement à base de trastuzumab est associé à un risque accru d'élévation de l'AST et de l'ALT (*Cobert et al., 2020*). D'après ces études, on peut dire que bien que le trastuzumab soit un médicament très sûr, il faut être conscient de son risque d'hépatotoxicité. Une surveillance périodique des fonctions hépatiques est nécessaire pendant le traitement par trastuzumab.

Traitement du cancer du sein par Doxorubicine-Cyclophosphamide

Concernant le traitement par la doxorubicine, il a été associé à la cyclophosphamide chez les patientes du cancer de sein de notre étude. Il est connu que la doxorubicine seule a une

cardiotoxicité spécifique (*Superfin et al., 2007*). Mais il peut avoir également un effet hépatotoxique. En effet, selon l'étude prospective menée auprès de patientes atteintes d'un cancer et recevant des doses de doxorubicine par injection à des doses de 50 mg/m² et 75 mg/m² dans un hôpital du sud de l'Inde. Les chercheurs ont établi une forte corrélation entre l'utilisation de l'injection de doxorubicine et le risque de développer une hépatotoxicité par augmentation des transaminases ASAT et ALAT (*Damodar et al., 2014*).

Une seule étude de l'hépatotoxicité suite au traitement en association de la doxorubicine et de la cyclophosphamide. Il s'agit d'une cohorte de 85 patientes chinoises atteintes d'un cancer du sein et ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à base de doxorubicine et de cyclophosphamide qui s'est avérée présenter une incidence significativement élevée d'hépatotoxicité (*Ma et al., 2002*).

Traitement du cancer de l'ovaire par Paclitaxel et Bévacicumab

Dans le traitement du cancer de l'ovaire, le taxane de choix a toujours été le paclitaxel ; cependant, il existe maintenant des preuves substantielles que le docétaxel pourrait également être le taxane préféré dans cette maladie. Le docétaxel présente de nombreux avantages précliniques par rapport au paclitaxel et s'est avéré efficace dans les maladies résistantes au platine et au paclitaxel (*Vasey, 2003*). L'étude de **Wenham** et ses collaborateurs (2013) a testé l'efficacité et la sécurité du bévacizumab et du docétaxel évaluées chez les femmes qui ont développé un cancer épithélial récurrent de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine dans les 12 mois suivant un traitement à base de platine. Les effets indésirables de cette association étaient une neutropénie suivie de la leucopénie, la fatigue, les troubles gastro-intestinaux et la douleur. Mais aucun effet hépatotoxique lié à cette association n'a été mentionné. Le bévacizumab et le docétaxel administrés à des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récurrent est une association sans nouveaux effets indésirables, Ces résultats corroborent avec les notre (*Wenham, 2013*).

Conclusion

Conclusion

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes, suivi du cancer de l'ovaire qui est la principale cause de décès par cancer gynécologique. Ces cancers sont traités par chimiothérapie qui possède des effets secondaires limitant parfois leur utilisation.

Notre objectif est l'évaluation de la fonction hépatique chez des patientes atteintes de cancer de sein et de l'ovaire afin de détecter une éventuelle hépatotoxicité des médicaments trastuzumab, association cyclophosphamide-doxorubicine, paclitaxel, bévacizumab et association paclitaxel-bévacizumab.

Les taux des transaminases chez ces patientes est resté normal, ceci peut expliquer l'absence d'hépatotoxicité des traitements utilisés. Cependant, l'hépatotoxicité ne peut pas être révélée à ce stade. Les limites de notre recherche peuvent expliquer ce résultat.

Nous pouvons mentionner quelques éléments considérés comme limites de l'étude et inconvénients rencontrés dans ce travail :

- Nombre de patientes est faible
- Manque d'information concernant l'âge des patientes et de leurs antécédents médicaux
- Manque d'information concernant l'âge de la maladie
- Manque d'information concernant l'état d'avancement des patientes dans leurs protocoles thérapeutiques spécifiques à chacune d'entre elles

Références bibliographiques

- AlkabbanFadiM et Ferguson Troy.**2020, Breast cancer, StatPearls (internet), Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Berthélémy Stéphane .**2015, le bilan hépatique,Actualités Pharmaceutiques ;54 :59-61 .
- Botta Alain .**2005, Relations entre génotoxicité,mutagenèse et cancérogénèse,Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP, Annales ; 28:29-33.
- Boyages Jean.**2017,Radiotherapy and early breast cancer,ControversesActuelles, Med J Aust ; 207:216-222.
- Cazaux C.**2010, L'instabilité génétique comme moteur de l'oncogenèse,Bull Cancer ; 97:1241-1251.
- Chêne G et F et al.**2011, Gynécologie Obstétrique & Fertilité ; 39 : 216–223.
- Chyke A Doubeni et al.**2016, Diagnosis and Management of Ovarian Cancer,American Family Physician; 93(11):937-944.
- Cobert Amani M et al.** 2020, Risk of hepatotoxicity with trastuzumabemtansine in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis,Ther. Adv. Drug. Saf; 11:1–8
- Cortes Jorge E et Pazdur Richard.** 1995,Docetaxel,Journal of Clinical Oncology; 13:2643-2655.
- Damodar G et al.** 2014, an Evaluation of Hepatotoxicity in Breast Cancer Patients Receiving Injection Doxorubicin,Annals of Medical and Health Sciences Research; 4:74-79.
- Doridot VNos.**2004,Conservative surgical treatment of breast cancer,Cancer/Radiothérapie; 8: 21-28.
- EmadiAshkan et al.** 2009,Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary, Nat Rev ClinOncol ; 6 :638-647.
- Encha-razavi F et EscudierE.** 2012, Anatomie et Histologie de l'appareil reproducteur et du sein organogenèse, tératogenèse,Elsevier Masson S.A.S -62, rue Camille-Dzsmoulins.
- Fitch Margaret I et al.** 2006, ovarian cancer, Can Nurse; 102:16-20.
- GengShao-Qing et al.** 2014, Cellules Souches du cancer du sein : Capacités multiples dans la métastase tumorale, Cancer Lett ; 349:1-7.
- Harbeck Nadia et al.**2019, Breast cancer,Nat RevDis Amorces; 5:66.
- IshizunalKazuo et al.** 2014, Hepatotoxicity induced by trastuzumab used for breast cancer adjuvant therapy: a case report, Journal of Medical Case Reports; 8:417
- Janin N.**1994, Introduction au processus de la cancérogénèse : les cancers sont des maladies génétiques somatiques ,La Revue de Médecine interne ; 15 :821-829.
- Kun Li et al.** 2019, Combination of tanshinone IIA and doxorubicin has synergistic and mitigating effects on doxorubicin in breast cancer treatments,Phytother Res; 33:1658-1669

- L'Alsace contre le cancer** .2019, 2, allée d'Oslo, 67300 Strasbourg Schiltigheim (phone : +33 (0)3 88 62 22 22,info@alsacecontrecancer.com).
- LacilleFlorence** .2000, Diagnostic d'une élévation des transaminases, Médecine thérapeutique /Prédiatrie ; 3 :108-111.
- Larrey D.** 2009, Foie, médicaments et agents chimique,Gastroentérologie Clinique et Biologique ; 33 :1136-1146.
- LE JOURNAL DES FEMMES, SANTE.2021, transaminases ASAT, ALAT : élevées, basses, normes.**Available at : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2506218-transaminases-asat-alat-tgp-tgo-elevees-basses-definition-resultats/> (accessed : 28juin2021).
- Ma Brigitte et al.** 2002, Acute toxicity of adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide for early breast cancer – a retrospective review of Chinese patients and comparison with an historic Western series.Radiotherapy and Oncology ;62:185–189.
- MahdiyehShamsi et JalilPirayesh Islamian.**2017, Breast cancer: early diagnosis and effective treatment by drug delivery tracing, Nuclear Medicine Review, 20: 45-48
- Mariab Elaine N.**2005, Anatomie et physiologie humaines ; 6^{ème} édition, paris : Pearson Education France.
- Maximiano Sofia et al.**2016,trastuzumab for the treatment of breast cancer.
- Metzcar John et al** .2019, A Review of Cell-Based Computational Modeling in Cancer Biology,JOC Clin Cancer Inform; 3:1-13.
- Monier Roger.** 2000, Fundamental aspects: mechanisms of carcinogenesis and dose – effect relationship; Life Sciences 323: 603–610.
- Moor MJ.** 1991,Cyclophosphamide Clinical Pharmacokinetics,Clin ; 20 :194-208.
- OMS** (2020) Organisation mondiale de la santé, 2020 –cancer,Available at:<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Accessed: 28 juin 2021).
- OMS(2021)** Organisation mondiale de la santé, 2021 –cancer, Availableat:<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Accessed: 30 juin 2021).
- Polom Karol et al.**2016, Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer, International journal of hyperthermia; 32:298-310.
- Rooth Carolyn.** 2013,Ovarian cancer: risk factors, treatment and management,Britich Journal of Nursing (Oncology Supplement);22:23-29.
- Rossi Luigi et al.**2017,Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies.Oncotarget ; 8: 12389-12405.

- Rouessé J.** 1994-1995, Hormone therapy in breast cancer.surgical; 120:330-337.
- Sarosiek T et Morawski P.** 2018, Trastuzumab and its biosimilars ,PolMerkur Lekarski;263: 253-257.
- Superfin D et al.** 2007, Commentary: Oncologic drugs in patients with organ dysfunction,A summaryOncologist; 12:1070–1083.
- ThilleAlian.**2016, Comprendre le cancer du sein, Centre de Sénologie des Coteaux,Available at :<http://centre-des-coteaux.be/ourcauses/comprendre-le-cancer-du-sein/> (accessed : 06.05.2016).
- Trebunova Marianna.** 2012 ,Effects of Docetaxel, Doxorubicin and Cyclophosphamide on Human Breast Cancer Cell Line MCF-7, Anticancer; 32: 2849-2854.
- Tubiana Maurice .**2008, Généralités sur la cancérogenèse, C. R. Biologies ; 331 :114-125.
- VucicevicDarko et al.**2013,Trastuzumab-Induced Hepatotoxicity: A Case Report,Breast Care; 8:146-148.
- Ward SE et al.** 2019, Adjuvant chemotherapy for breast cancer in older women, An analysis of retrospective cancer registration data in English.ClinOncol (R CollRadiol); 31:444-452.
- Weaver Beth A.** 2014,How Taxol/paclitaxel kills cancer cells, Perspective on Cell Biology and Human Health; 24:2677-2681.
- Wenham Robert M et al.** 2013,A phase II trial of docetaxel and bevacizumab in recurrent ovarian cancer within 12 months of prior platinum-based chemotherapy,Gynecologic Oncology; 130: 19–24.
- Zhou Xiaodong et Li Yujie.**2016,Local recurrence after breast-conserving surgery and mastectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer - a meta-analysis,Breast Care ; 11 :345-351.

Annexes

Annexes 1 :Fiche technique de dosageTGO/ASAT

Biomaghreb

PRESENTATION

Réf.20042,(60 Tests)	Réf.20043,(100 Tests)	Réf. 20050, (450 tests)	Réf. 200492, (220 tests)
R1: 1 x 65 ml	R1: 1 x 110 ml	R1 : 9 x 50ml	R1 : 2 x 110 ml
R2: 20 x 3 ml (lyoph)	R2: 10 x 10 ml (lyoph)	R2 : 9 x 50 ml (lyoph)	R2 : 2 x 110 ml (lyoph)

PRINCIPE

Détermination cinétique de l'activité aspartate aminotransférase.

La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant:



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino transferase dans l'échantillon.

GOT: Transaminase flutanique oxaloacétique

MDH: Malate Dehydrogenase

REACTIFS

Réactif 1	Tampon Tris PH 7.8 à 30°C	80 mmol/l
Solution	L- aspartate	200 mmol/l
Réactif 2	NADH	0.18 mmo/l
Substrat	LDH	800 U/l
	MDH	600 U/l
	Oxoglutarate	12 mmol/l

PREPARATION ET STABILITE

Reprendre le substrat R2 par 3 ml Réf (20042) ou 10 ml Réf (20043) de Tampon R1. Pour les Réf (20050) et (200492) reconstituer chaque R2 par un flacon R1. cette solution de travail est stable : 7 jours à 2-8°C.
: 24 heures à 20-25°C.

ECHANTILLON

Sérum ou plasma hépariné sans hémolyse.

MODE OPERATOIRE

Longueur d'onde.....340 nm
Température.....25-30-37°C
Cuve.....1 cm d'épaisseur

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

Solution de travail	1 ml	3 ml
Préincuber à la température choisie (25, 30 ou 37°C)		
Echantillon	100 µl	300 µl
Mélanger et incuber 1 minute. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.		

GOT-ASAT

Méthode cinétique IFCC
sans phosphate de pyridoxal

CALCUL

à 340 nm $\Delta\text{DO}/\text{min} \times 1750 = \text{U/l}$

LINEARITE

Si la $\Delta\text{DO}/\text{min}$ à 340 nm est supérieure à 0.15, répéter le test en diluant l'échantillon au 1/10 avec une solution de NaCl à 9 g/l. Multiplier le résultat par 10.

VALEURS USUELLES

	25°C	30°C	37°C
Femmes	jusqu'à 16 U/l	Jusqu'à 22 U/l	Jusqu'à 31 U/l
Hommes	jusqu'à 19 U/l	Jusqu'à 26 U/l	Jusqu'à 38 U/l

REMARQUE

L'hémolyse peut interférer.

BIBLIOGRAPHIE

Bergmeyer H; Bower and Cols. Clin. Chim Acta 70, (1976)
Bergmeyer H et Wahiegeld Clin. Chem 24, 58 (1978). minutes.

Annexes 2 :Fiche technique de dosage TGP/ALAT

Biomaghreb

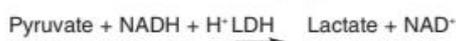
PRESENTATION

Réf. 20046, (60 Tests)	Réf 20047, (100 Tests)	Réf. 20040, (450 Tests)	Réf. 200462, (220 Tests)
R1: 1 x 65 ml	R1: 1 x 110 ml	R1: 9 x 50 ml	R1: 2 x 110 ml
R2: 20 x 3 ml (lyoph)	R2: 10 x 10 ml (lyoph)	R2: 9 x 50 ml (lyoph)	R2: 2 x 110 ml (lyoph)

PRINCIPE

Détermination cinétique de l'activité Alanine amino transférase

La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant:



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

GPT: Transaminase Glutamique pyruvique

LDH: Lactate Dehydrogenase

REACTIFS

Réactif 1	Tampon Tris PH 7.5 à 30°C	100 mmol/l
Solution	Tampon Alanine	500 mmol/l
Réactif 2	NADH	0.18 mmol/l
Substrat	LDH	1200 U/l
	Oxoglutarate	15 mmol/l

PREPARATION ET STABILITE

Reprendre le substrat R2 par 3 ml Réf (20046) ou 10 ml Réf (20047) de Tampon R1. Pour les Réf (20040) et (200462) reconstituer chaque R2 par 1 flacon R1.

Cette solution de travail est stable 7 jours à 2-8°C.

24 heures à 20-25°C.

ECHANTILLON

Sérum ou plasma hépariné sans hémolyse.

MODE OPERATOIRE

Longueur d'onde.....340 nm
Température 25-30-37°C
Cuve.....1 cm d'épaisseur
Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

GPT-ALAT

Méthode cinétique (IFCC)
sans phosphate de pyridoxal

solution de travail	1 ml	3 ml
Préincuber à la température choisie (25,30 ou 37 °C)		
Echantillon	100 µl	300 µl
Mélanger et incuber 1 minute. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.		

CALCUL

à 340 nm $\Delta\text{DO}/\text{min} \times 1750 = \text{UI/l}$

LINEARITE

Si la $\Delta\text{DO}/\text{min}$ à 340 nm est supérieure à 0,15 répéter le test en diluant l'échantillon au 1/10 avec une solution de NaCl à 9 g/l. Multiplier le resultat par 10.

VALEURS USUELLES

	25°C	30°C	37°C
Femmes	jusqu'à 16 U/l	Jusqu'à 22 U/l	Jusqu'à 31U/l
Hommes	jusqu'à 22U/l	Jusqu'à 29 U/l	Jusqu'à 40U/l

REMARQUE

L'hémolyse peut interférer.

BIBLIOGRAPHIE

Bergmeyer H. Schaibe and Walefeld. Clin. Chem. 24 58 - 73 (1978).

Bergmeyer and Horder Clin. Chem. Acta 105 147 F (1980).