

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE ET
DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE



Mémoire de Master

Domaine : Science de la Nature et de la vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie Cellulaire et Moléculaire / Immunologie Approfondie

Thème

Effet hématotoxique des deux médicaments anticancéreux (Doxorubicine et Cisplatine)

Présenté par: Amina ELAGGOUNE

Hana CHEMMAKH

Devant le jury composé de :

Président: M^r Ahmed HEMICI (M.A.A) (Université 8 Mai 1945 Guelma)

Examinatrice: M^{me} Hanane N. BOUSSENANE (M. A. A) (Université 8 Mai 1945 Guelma)

Encadreur: M^{me} Asma SERIDI BRAÏK (M.A. A) (Université 8 Mai 1945 Guelma)

Juin 2013

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 Madame **SERIDI BRAIK Asma** Maître-assistante 'A' au département de biologie à l'université de Guelma pour son honorable aide dans l'orientation de ce travail, pour sa patience, sa gentillesse et ses précieux conseils au cours de ce travail.*

*Nous adressons nos respectueux remerciements à Monsieur **HÉMICI Ahmed**, d'avoir accepté de présider le jury et à Madame **BOUSSENANE Hanane Nadia** 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 **Belrahma. I.** de l'hôpital Ibn Badis à Constantine, Docteur **Bouzibda. A.** de l'hôpital Dorban à Annaba et Docteur **Becouche S.** de l'hôpital France Fanon à Blida.*

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

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Revue bibliographique

Chapitre I : Le Cancer

I- Définition du cancer	3
II-Types de cancers	3
II-1- Les carcinomes.....	3
II-2- Les leucémies.....	4
II-3- Les lymphomes et les myélomes multiples.....	4
II-4- Les sarcomes.....	4
III- Causes du cancer	4
III-1- Les risques endogènes.....	4
III-1-1- La prédisposition génétique.....	4
III-1-2- L'âge.....	4
III-1-3- Le surpoids et l'obésité.....	5
III-2- Les risques exogènes.....	5
III-2-1- Les virus, bactéries et parasites.....	5
III-2-2- Les radiations.....	5
III-2-3- Le mode de vie.....	5
III-2-4- L'alimentation.....	5
IV-Développement du cancer	6

V- Propriétés des cellules cancéreuses	7
V-1- Une capacité de croissance exagérée.....	7
V-2-L'insensibilité aux inhibiteurs physiques de la croissance cellulaire.....	7
V- 3- L'échappement à l'apoptose.....	7
V-4- La capacité de se diviser de façon illimitée.....	8
V-5- La capacité d'induire une néo-angiogenèse.....	8
V-6- Les capacités d'invasion et de métastases.....	8
VI- L'immunité antitumorale	8
VI-1- Effecteurs de la réponse immunitaire.....	8
VI-2- L'échappement des tumeurs à la réponse immune.....	9
 Chapitre II : La chimiothérapie et les médicaments anticancéreux	
I-Définition de la chimiothérapie	10
II - Types de chimiothérapies	10
II-1-La chimiothérapie curative.....	10
II-2- La chimiothérapie adjuvante.....	10
II-3-La chimiothérapie palliative.....	10
III - La chimiothérapie et la mort cellulaire	11
IV-Types et modes d'action des médicaments anticancéreux	12
IV-1-Généralités	12
IV-2-Les anticancéreux cytotoxiques.....	12
IV-2-1- Action sur la synthèse de l'ADN.....	13
IV-2-2- Action sur la réplication et la transcription de l'ADN.....	13
IV-2-3- Action sur la mitose.....	14
IV-3-Les modulateurs de la réponse biologique.....	14

IV-3-1-Les Immunosuppresseurs.....	14
IV-4-Exemples d'anticancéreux cytotoxiques (le cisplatine et la doxorubicine).....	16
IV-4-1-Le cisplatine.....	16
IV-4-2- La doxorubicine.....	17

Chapitre III : L'effet hématotoxique des anticancéreux et méthodes de prévention

I-Aperçus sur les cellules sanguines.....	19
I-1-Les globules rouges (hématies ou érythrocytes).....	19
I-2- Les globules blancs ou leucocytes.....	20
I-2-1-Les monocytes.....	20
I-2-2-Les lymphocytes.....	20
I-2-3- Les polynucléaires.....	21
I-3- Les plaquettes ou thrombocytes.....	22
II- L'hémogramme.....	23
II-1- Définition.....	23
II-2- Les données de l'hémogramme.....	23
II-3- Les valeurs normales de l'hémogramme.....	24
II-3-1-Les valeurs des érythrocytes.....	24
II-3-2- Constantes érythrocytaires	24
II-3-3-Les valeurs des leucocytes	25
II-3-4- La formule leucocytaire.....	25
II-3-5- Les valeurs des plaquettes	26
III-Les toxicités hématologiques des anticancéreux.....	26
III-1- Une anémie	26
III-2- Une neutropénie	26

III-3- Une thrombopénie.....	27
III-4- Une aplasie médullaire.....	27
IV-Les effets toxiques du cisplatine et de la doxorubicine.....	27
IV-1- Les toxicités du cisplatine.....	27
IV-1-1- L'hématotoxicité.....	27
IV-1-2- La néphrotoxicité.....	27
IV-1-3- Toxicité gastro-intestinale.....	28
IV-1-4- Autres toxicités	28
IV-2- Les toxicités de la doxorubicine.....	28
IV-2-1- Toxicité hématologique.....	28
IV-2-2- Toxicité cardiovasculaire	29
IV-2-3- Toxicité digestive.....	29
IV-2-4- Toxicité cutanée.....	29
IV-2-5- Toxicité urinaire.....	29
IV-La prévention des effets toxiques des anticancéreux.....	29
IV-1- Prévention de la toxicité hématologique.....	29
IV-2- Prévention des autres toxicités.....	30

Matériels et Méthodes

I-Matériels et Méthodes.....	31
I- 1- Matériels.....	31
I- 2- Méthodes.....	31
I- 3- Paramètres hématologiques étudiés.....	32
II- Analyse statistique	32

Résultats,interprétation,et discussion

I- Interprétation des résultats	33
I-1- Comparaisons des paramètres hématologiques avant et après le traitement anticancéreux.....	33
I- 1- 1- Cas de la Doxorubicine.....	33
I- 1- 2- Cas du Cisplatine.....	36
I- 2- Comparaisons des effets hématotoxiques de la Doxorubicine et du Cisplatine.....	39
I- 2- 1- Les érythrocytes.....	39
I- 2- 2- L'hémoglobine.....	40
I- 2- 3- Les leucocytes.....	41
I- 2- 4- les plaquettes sanguines.....	42
II-Discussion	43

Conclusion et perspectives

Références bibliographiques

Annexe

Résumés

Liste des figures

Partie bibliographique

Figure 1 : Développement d'un cancer du côlon.....	6
Figure 2 : Processus de la mort cellulaire des cellules tumorale.....	11
Figure 3 : Illustration des sites d'action des médicaments sur le matériel génétique.....	12
Figure 4 : La structure chimique du cisplatine.....	16
Figure 5 : La structure chimique de la doxorubicine.....	18
Figure 6 : Aspect en microscopie optique et électronique des globules rouges.....	19
Figure 7 : Aspect en microscope optique et électronique des monocytes.....	20
Figure 8 : Aspect en microscope optique et électronique des lymphocytes.....	21
Figure 9 : Aspect en microscope optique et électronique des neutrophiles.....	21
Figure 10 : Aspect en microscope optique et électronique des éosinophiles.....	22
Figure 11 : Aspect en microscope optique et électronique des basophiles.....	22
Figure 12 : Aspect en microscope optique et électronique des plaquettes.....	23
Partie résultats, interprétation et discussion	
Figure 13 : Variation du nombre des érythrocytes après traitement par la doxorubicine.....	33
Figure 14 : Variation du nombre d'hémoglobine après traitement par la doxorubicine.....	34
Figure 15 : Variation du nombre des leucocytes après traitement par la doxorubicine.....	34
Figure 16 : Variation du nombre des plaquettes après traitement par la doxorubicine.....	35
Figure 17 : Variation du nombre des érythrocytes après traitement par le cisplatine.....	36
Figure 18 : Variation du nombre d'hémoglobine après traitement par le cisplatine.....	36
Figure 19 : Variation du nombre des leucocytes après traitement par le cisplatine.....	37
Figure 20 : Variation du nombre des plaquettes après traitement par le cisplatine.....	38
Figure 21 : Comparaison de la variation du nombre des érythrocytes après traitement par la doxorubicine et le cisplatine.....	39

Figure 22: Comparaison de la variation du nombre d'hémoglobine après traitement par la doxorubicine et le cisplatine.....	40
Figure 23: Comparaison de la variation du nombre des leucocytes après traitement par la doxorubicine et le cisplatine.....	41
Figure 24: Comparaison de la variation du nombre des plaquettes après traitement par la doxorubicine et le cisplatine.....	42

Liste des abréviations

AC	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ASE	Agents stimulants de l'érythropoïèse
ATP	Adénosine Triphosphate
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CD8	Lymphocytes T cytotoxique
Cis-DDP	Cis –diamminedichloroplatinum
CMHI	Complexe majeur d'histocompatibilité classe I
EDTA	Acide éthylène diamine tétra acétique
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Facteurs de croissance granulocytaire
Hb	L'hémoglobine
Ht	L'hématocrite
IKDC	Cellule dendritique tueuse productrice d'interféron gamma
IL-2	L'interleukine-2
INFα	L'interféron-alpha
MICA	Molécules induites de classe A
MICB	Molécules induites de classe B par le stress et reconnues par NK G2D
NH₂	Deux molécules d'ammoniac
NK	Naturel killer
NKG2D	Récepteurs activateur important des cellules NK
OMS	Organisation mondial de la santé
TCMH	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TGFβ	Facteur de croissance de transformation β
Th1	T helper (cellule T auxiliaire)
TRAIL	Le facteur de nécrose tumorale liée au ligand induisant l'apoptose
UV	Ultra-Violet
VGM	Volume globulaire moyen

Liste des tableaux

Tableau 1: Mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale par cytotoxicité directe.....	9
Tableau 2: Les valeurs usuelles des érythrocytes.....	24
Tableau 3: les valeurs usuelles des constantes érythrocytaires.....	25
Tableau 4 : les valeurs usuelles des leucocytes.....	25
Tableau 5 : les valeurs usuelles de la formule leucocytaire.....	26

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde, à l'origine de 7,6 millions de décès en 2008, soit environ 13% de la mortalité mondiale **(OMS, 2013)**.

En effet le cancer est le terme global pour décrire une croissance de nouveaux tissus dans notre corps. Ces tissus étant le résultat d'une prolifération incontrôlée des cellules qui se divisent anarchiquement au sein d'un tissu normal de l'organisme.

Le traitement du cancer repose habituellement sur la chirurgie et la radiothérapie, parfois sur la combinaison des deux. La découverte des médicaments cytotoxiques a conduit à introduire une troisième arme, la chimiothérapie **(Helfre S., 2000)**.

L'utilisation de la chimiothérapie anticancéreuse a réellement modifié le pronostic de plusieurs cancers. Elle fait partie intégrante de la stratégie thérapeutique.

De plus, les anticancéreux visent à détruire le plus grand nombre possible de cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier. Malheureusement ces médicaments ont le même effet toxique sur la plupart des cellules saines de l'organisme. Ce manque de sélectivité est l'inconvénient principal de ces composés qui entraînent de nombreux effets secondaires toxiques. L'hématotoxicité est l'une de ces effets **(Lebret T., Méjean A., 2008)**.

En outre, l'atteinte des cellules sanguines en cours de formation dans la moelle osseuse se traduit dans la circulation du sang par une diminution des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes. La première étant responsable d'infections, la seconde d'anémie et la dernière d'une hémorragie, qui surviennent de 10 à 14 jours après le début du traitement **(Horiguchi H. et al, 2006)**.

Parmi les médicaments anticancéreux qui provoquent l'hématotoxicité le Cisplatine et la Doxorubicine sont les plus toxiques.

Dans ce contexte, le travail qu'on va présenter dans ce mémoire est une étude descriptive et analytique des données recueillies auprès de patients cancéreux traités par la chimiothérapie visant à mieux comprendre l'effet hématotoxique de la Doxorubicine et celle du Cisplatine.

Ce mémoire est structuré en deux parties:

La première est une partie bibliographique comportant trois chapitres. Dans le premier, nous avons essayé de donner des généralités sur les cancers. Dans le deuxième chapitre, nous avons jugé intéressant de parler de la chimiothérapie anticancéreuse en particulier des types d'anticancéreux et de leur mode d'action. Quant au troisième, il traite les effets indésirables

des anticancéreux notamment l'effet hématotoxique et se termine par quelques méthodes de préventions de l'hématotoxicité.

Ensuite, la deuxième partie est consacrée à la description de l'étude statistique qui compare les variations des paramètres hématotoxiques avant et après le traitement au Cisplatine et à la Doxorubicine avec tous les résultats de cette étude ainsi que leur interprétation et discussion.

Le cancer n'est pas une maladie nouvelle. En fait, elle est aussi ancienne que l'humanité. En effet, des traces de cancer ont été trouvées dans des momies égyptiennes. Toutefois, ce n'est que depuis une cinquantaine d'années que le cancer est devenu une des principales causes de décès.

Avant les années 1900, la médecine n'était pas toujours efficace. Aussi, les gens mouraient de toutes sortes de maladies qu'on peut guérir facilement de nos jours. On n'a qu'à penser à certaines épidémies qui ont tué des millions de gens dans l'histoire (la peste, la vérole, le typhus, le choléra, la grippe espagnole et la tuberculose). Toutes ces maladies tuaient tellement de gens que le cancer était une maladie rare et peu fréquente.

Au début des années 1900, il n'y avait qu'une personne sur vingt qui mourait du cancer. C'est à cette époque que la médecine a fait trois grandes découvertes qui ont permis aux gens de vivre beaucoup plus : l'amélioration de l'hygiène, la vaccination, et les antibiotiques (**Marcotte J. et Ouimet R., 2008**).

Malgré toutes les méthodes et les techniques mises en œuvres pour combattre le cancer, ce dernier reste la maladie la plus meurtrière (13% de décès en 2008 environ 7.6 millions et va dépasser 13.1 millions en 2030 d'après l'OMS).

I- Définition du cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération importante et anarchique de cellules anormales qui ont la capacité d'envahir les tissus sains et de se disséminer dans l'organisme (**Brosslin P. et El Yamani M., 2006**).

II- Types de cancers

Le cancer peut être nommé en fonction de la partie du corps où il a pris naissance, comme le cancer du sein, du poumon ou de la prostate. Il existe aussi plusieurs types de cancers, qui sont déterminés en fonction de l'histologie, autrement dit la nature du tissu dans lequel ils se développent. On distingue :

II-1- Les carcinomes

Ce sont les types de cancers les plus fréquents. Ils peuvent prendre naissance dans la peau ou les tissus qui tapissent ou couvrent les organes internes, comme les intestins, le col de l'utérus, les poumons, les reins, les seins, les ovaires ou la prostate (**Bouchard L., 2005**).

II-2- Les leucémies

Ce sont des cancers qui prennent naissance dans le tissu hématopoïétique comme la moelle osseuse (**Vaubourdalle M., 2007**).

II-3- Les lymphomes et les myélomes multiples

Ce sont des cancers qui prennent naissance dans les cellules du système immunitaire. Les lymphomes sont des cancers du système lymphatique (la rate, les ganglions lymphatiques et les vaisseaux lymphatiques). Le myélome multiple est un cancer des cellules plasmiques (**Bouchard L., 2005**).

II-4- Les sarcomes

Ce sont des cancers qui prennent naissance dans les muscles, la graisse, les vaisseaux sanguins, les os, le cartilage et d'autres tissus conjonctifs ou de soutien (**Janssen J., 2012**).

III- Causes du cancer

Les causes des cancers sont multiples et ne sont pas toutes encore vérifiées. Néanmoins, on peut affirmer que certaines personnes peuvent présenter des prédispositions au cancer. En effet, il existe plusieurs facteurs de risque qui peuvent être classés en risques endogènes et risques exogènes.

III-1- Les risques endogènes

III-1-1- La prédisposition génétique

Dans certaines familles, il existe des mutations constitutionnelles des gènes qui sont héréditaires. Si cette mutation est en lien avec les gènes qui peuvent être impliqués dans l'initiation ou la progression d'un cancer (gènes suppresseurs de tumeurs, proto oncogènes), les personnes de cette famille ont plus de risques de voir se développer un cancer en vieillissant (**Larrouturou B., 2003**).

III-1-2- L'âge

Avec l'âge, l'augmentation du nombre de divisions cellulaires multiplie les risques de mutation et par conséquent le risque de cancer (**Braud J. et al, 2009**).

III-1-3- Le surpoids et l'obésité

Jouent un rôle dans un peu moins de 4% des cancers. Il est scientifiquement prouvé qu'une production hormonale plus élevée dans les tissus gras augmente les risques de développer plusieurs types de cancer (**Oger N., 2011**).

III-2- Les risques exogènes

III-2-1- Les virus, bactéries et parasites

Dans certains cas et avec certaines espèces spécifiques, il a été constaté qu'une infection pouvait à plus ou moins à long terme causer des cancers. En effet, les inflammations liées à ces infections amènent les anticorps à produire des radicaux libres dans le cadre de la défense immunitaire. Une partie de ces radicaux libres risquent alors d'altérer l'ADN de façon durable lors d'inflammations chroniques.

III-2-2- Les radiations

Dont les U.V., sont cancérogènes. En effet les radiations peuvent casser des molécules et altérer ainsi l'ADN, en provoquant des mutations. Le cancer qui caractérise le plus ce facteur est le cancer de la peau (**Tubiana M., 2007**).

III-2-3- Le mode de vie

Le stress, le tabac, l'exposition au soleil...sont des éléments générateurs de radicaux libres. Ces derniers, s'ils ne sont pas neutralisés, vont « oxyder l'ADN » et y générer des altérations pouvant conduire indirectement au développement d'un cancer. L'alcool et le tabac contiennent certaines substances toxiques à forte dose (comme le benzène dans les cigarettes ou l'éthanol). Ainsi, une consommation de 50 grammes d'alcool par jour (5 verres de vin ou pintes de bière) augmenterait de 50% le risque de cancer du sein (**Marcotte J. et Ouimet R., 2008**).

III-2-4- L'alimentation

La consommation excessive de sucre ainsi que les mauvaises graisses qui ont envahi de nombreux produits, ont déséquilibré nos habitudes alimentaires et participé au développement d'un cancer (**Horde P., 2013**).

IV-Développement du cancer

Au niveau cellulaire, on considère le développement du cancer comme un processus graduel impliquant des mutations et une sélection de cellules qui augmentent petit à petit leur capacité de proliférer, de survivre, d'envahir d'autres tissus et de fonder des colonies métastatiques (Rath M., 2002).

Le premier stade de ce processus, l'amorçage tumorigène, serait le résultat d'une altération génétique provoquant la prolifération débridée d'une seule cellule.

On observe ensuite une progression tumorale, qui consiste en l'apparition de mutations secondaires au sein de la cellule, conduisant à une prolifération plus rapide, de sorte que les descendants d'une cellule portant ce genre de mutation finiront par dominer la population des cellules composant la tumeur. C'est ce qui est appelée la sélection clonale. Cette dernière perdure tout au long de la progression tumorale, de sorte que les tumeurs deviennent de plus en plus envahissantes et malignes. Les cellules tumorales pénètrent alors dans les vaisseaux lymphatiques, puis se disséminent dans tout l'organisme (Costers V. et Guyetant S., 2005).

L'étude des carcinomes du colon fournit un exemple frappant de progression tumorale dans l'évolution d'une tumeur humaine courante (Figure 1) (Crevoisier R., 2011).

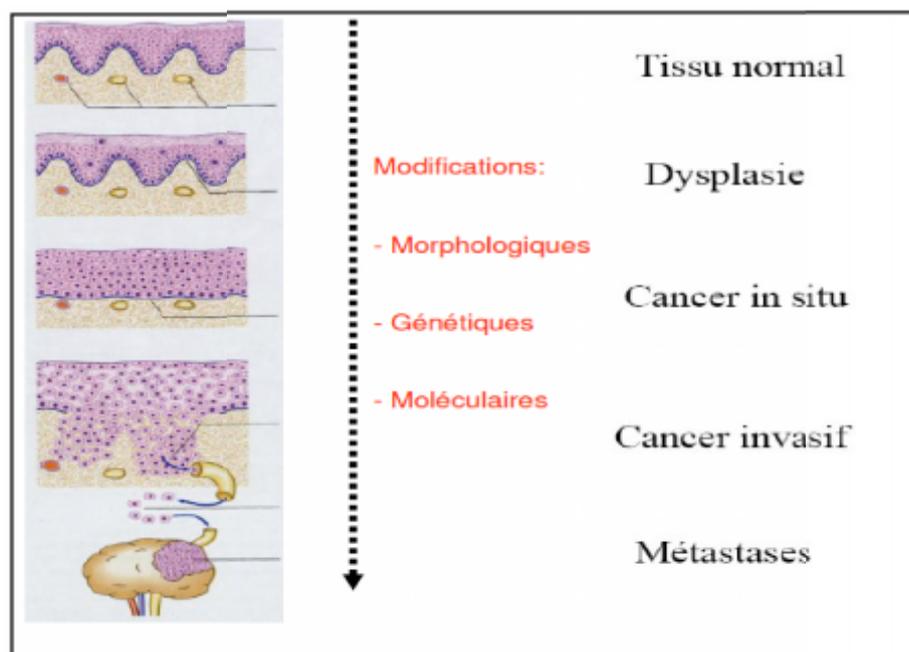


Figure 1: Développement d'un cancer du colon (Crevoisier R., 2011)

V- Propriétés des cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses ne cessent jamais de se développer et d'évoluer pendant toute la durée de la maladie. Elles vont ainsi acquérir de nouvelles capacités. Elles s'adaptent, se perfectionnent et se différencient.

Il existe des caractéristiques présentes chez toutes les cellules cancéreuses:

V-1- Une capacité de croissance exagérée

Stimulés de façon non physiologique, les mécanismes par lesquels la cellule cancéreuse parvient à cet état sont variables : production autocrine de facteurs de croissance, induction de la production de ces facteurs par le stroma tumoral, surexpression des récepteurs pour les facteurs de croissance, mutation et activation constitutionnelle de ces récepteurs, activation par mutation ou hyper expression d'un ou de plusieurs maillons des chaînes de transduction des signaux mitogènes, etc... (**Bergera P., 2006**).

V-2- L'insensibilité aux inhibiteurs physiques de la croissance cellulaire

La perte du contrôle de la prolifération cellulaire peut mettre en jeu l'inactivation des mécanismes de contrôle physiologique du cycle cellulaire, l'inactivation du récepteur ou de la chaîne de transduction de signaux antiprolifératifs tels que le TGF β , et l'échappement à la différenciation cellulaire.

V- 3- L'échappement à l'apoptose

La cellule dispose de plusieurs systèmes capables de détecter les excès de prolifération cellulaire, les dommages de l'ADN, et de déclencher l'apoptose. Les cellules tumorales peuvent utiliser divers mécanismes d'échappement à l'immunosurveillance tels que la sécrétion de cytokines inhibant la réponse Th1, la diminution de l'expression des antigènes d'histocompatibilité CMHI, la répression d'expression impliquée dans la transduction des messages d'apoptose émanant des récepteurs de mort, voire l'expression de ligands de ces récepteurs susceptibles d'entraîner l'apoptose d'effecteurs de l'immunité (**Bouet F. et Genetet N., 2003**).

V-4- La capacité de se diviser de façon illimitée

Immortalisation par des répressions du gène de la télomérase, ou activation des mécanismes alternatifs permettant la maintenance des télomères.

V-5- La capacité d'induire une néo-angiogenèse

Nécessaire au soutien de la croissance tumorale, par modification de l'équilibre entre activateurs et inhibiteurs de l'angiogenèse.

V-6- Les capacités d'invasion et de métastases

Le processus d'invasion met en jeu l'activation de nombreux processus cellulaires lui permettant de survivre en milieu hétérotopique, de se déplacer, de sécréter des enzymes protéolytiques et en particulier des métalloprotéases matricielles et des collagénases (Bergera P., 2006).

VI- L'immunité antitumorale

VI-1- Effecteurs de la réponse immunitaire

La réponse immune anti-tumorale fait intervenir l'immunité innée, avec des cellules cytotoxiques (lymphocytes NK), et des facteurs solubles (interféron gamma), qui peuvent avoir des effets directs ou indirects (pro-inflammatoires ou anti-angiogéniques). Ainsi que l'immunité adaptative, c'est-à-dire dépendante de la reconnaissance de molécules spécifiques produites par la tumeur.

Des mécanismes sont effectués dans la réponse immune anti-tumorale : la cytotoxicité directe par les lymphocytes NK, les lymphocytes T cytotoxiques (CD8), ou les cellules dendritiques IKDC (*interferon gamma producing killer dendritic cells*) (Tableau 1), la cytotoxicité médiée par les anticorps, qui paraît notamment très utile en thérapeutique, avec l'utilisation d'AC monoclonaux spécifiques de certains antigènes exprimés par les tumeurs, la production des facteurs solubles capables de moduler la réponse inflammatoire locale et/ou l'angiogenèse, tel l'interféron gamma (Zitvogel L., 2011).

Tableau 1 : Mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale par cytotoxicité directe (**Zitvogel L., 2011**).

Cellule effectrice	Ligand sur la tumeur	Apoptose induite par
Lymphocyte T CD8	Restreint au CMH1	Perforine
Lymphocyte NK	Non restreint au CMH1 Expression par la tumeur De MICA ou MICB qui active NKG2D sur les NK	Perforine ou TRAIL
Cellules dendritiques		Perforine ou TRAIL

VI-2- L'échappement des tumeurs à la réponse immune

Les mécanismes d'échappement des tumeurs concernent à la fois la réponse immune innée et adaptative. Une immunosélection au cours du temps des sous-clones tumoraux ayant acquis des mécanismes d'échappement à la réponse immune. Ces sous-clones sont généralement sélectionnés en raison de la diminution de l'expression de cibles ou l'augmentation de l'expression d'inhibiteurs. En plus une immuno-subversion (induction d'une tolérance spécifique) mettant en jeu des phénomènes plus complexes de coopération intercellulaire (**Bouet F. et Genetet N., 2003**).

La réponse immune joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme contre les tumeurs, et est probablement responsable du contrôle de la majorité des tumeurs. Ceci est notamment valable à la phase initiale d'émergence des tumeurs, mais à cause des mécanismes d'échappement le risque d'un développement tumoral au stade plus évolué nécessite un traitement chimiothérapeutique.

L'utilisation de la chimiothérapie pour le traitement des cancers a fait apparition à partir des années 1940, et depuis, elle a fait des progrès énormes, plus précisément en 1970 où on a découvert de nouveaux médicaments. Elle est, le plus souvent, la seule arme thérapeutique pour combattre les tumeurs malignes (**Marie J-P. et al, 2004**).

I-Définition de la chimiothérapie

Une chimiothérapie est un traitement qui utilise des produits chimiques, et vise à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps, soit en les détruisant directement, soit en les empêchant de se multiplier. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles que l'on n'a pas pu repérer lors des examens (**Bouchard Z., Ayoub J., 2005**).

II - Types de chimiothérapies

II-1-La chimiothérapie curative

La chimiothérapie curative peut guérir totalement et définitivement certains cancers. Elle s'utilise seule ou en complément de la chirurgie, de la radiothérapie et/ou de l'hormonothérapie. À défaut de guérir totalement et définitivement un cancer, la chimiothérapie curative peut aussi induire une rémission, c'est-à-dire que le cancer n'est plus détectable par les examens médicaux. La rémission peut être de longue durée et permettre de mener une vie normale. On considère généralement qu'un patient est guéri de son cancer après 3 à 5 ans de rémission (**Bouchbika Z. et al, 2008**).

II-2- La chimiothérapie adjuvante

On dit que la chimiothérapie est adjuvante quand elle intervient après le traitement radio chirurgical. Elle a pour objectifs de traiter des micros métastases ou de compléter une exérèse incomplète. Elle est aussi effectuée pour réduire la masse tumorale en préopératoire pour en faciliter l'exérèse (**Christophe V. et al, 2003**).

II-3-La chimiothérapie palliative

La chimiothérapie palliative peut ralentir l'évolution de la maladie par la diminution de la taille de la tumeur, la destruction ou la diminution du nombre de métastases. Ceci a pour effet de prolonger l'espérance de vie, parfois de plusieurs années. Elle peut également

améliorer le confort et la qualité de vie et soulager les symptômes qu'elle provoque (la douleur) (Arnold A., Nakamura C-G., 2008).

III - La chimiothérapie et la mort cellulaire

Sous l'effet de la chimiothérapie, les cellules cancéreuses meurent par apoptose, la mort de ces cellules doit être précédée par l'autophagie, une dégradation partielle des cellules suite à des stress externes, notamment provoqués par les traitements anticancéreux.

Les cellules tumorales mourantes libèrent des messages d'alerte, dont celui de l'ATP, recrutant ainsi les cellules immunitaires et permettant une réponse ciblée contre les cellules cancéreuses encore présente. En effet l'ATP extracellulaire est responsable de l'attraction des cellules dendritiques, les sentinelles du système immunitaire, au sein de la tumeur. Celles-ci alertent et activent les lymphocytes T, qui sont alors capables de s'attaquer spécifiquement aux cellules tumorales restantes (Figure 2) (Michaud M. et al, 2011).

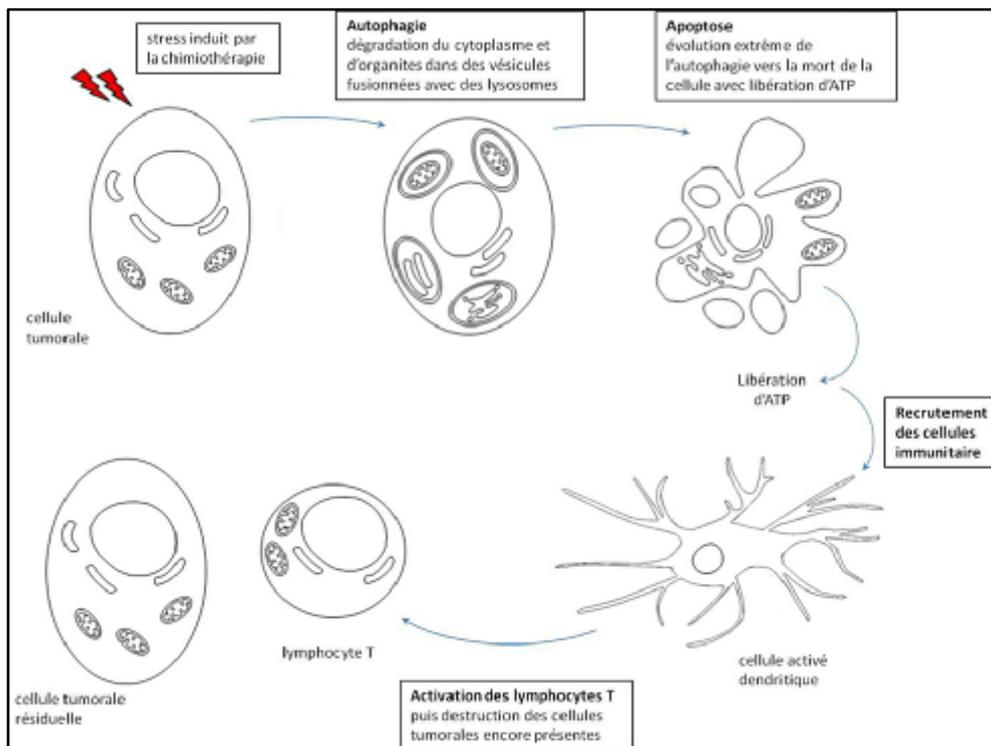


Figure 2 : Processus de la mort cellulaire des cellules tumorale (Michaud M. et al, 2011).

IV-Types et modes d'action des médicaments anticancéreux

IV-1-Généralités

Les médicaments utilisés en chimiothérapie constituent une vaste famille dont les premiers représentants ont été développés au cours de la deuxième guerre mondiale (Lavelle F., 2002).

Les agents cytotoxiques sont des substances de structures biochimiques diverses qui possèdent toutes une action toxique sur les cellules en multiplication. Non seulement ils entravent la multiplication cellulaire en perturbant la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou la migration chromosomique, mais ils altèrent le fonctionnement cellulaire par blocage ou modification du métabolisme des acides ribonucléiques (ARN) et des protéines. On peut diviser les médicaments anticancéreux en médicaments cytotoxiques et en modulateurs de la réponse biologique (Delisle F. et al, 2011).

IV-2- Les anticancéreux cytotoxiques

La classification des agents anticancéreux est basée sur leur mécanisme d'action et leur appartenance à des familles chimiques, ils agissent en altérant l'ADN (Figure 3).

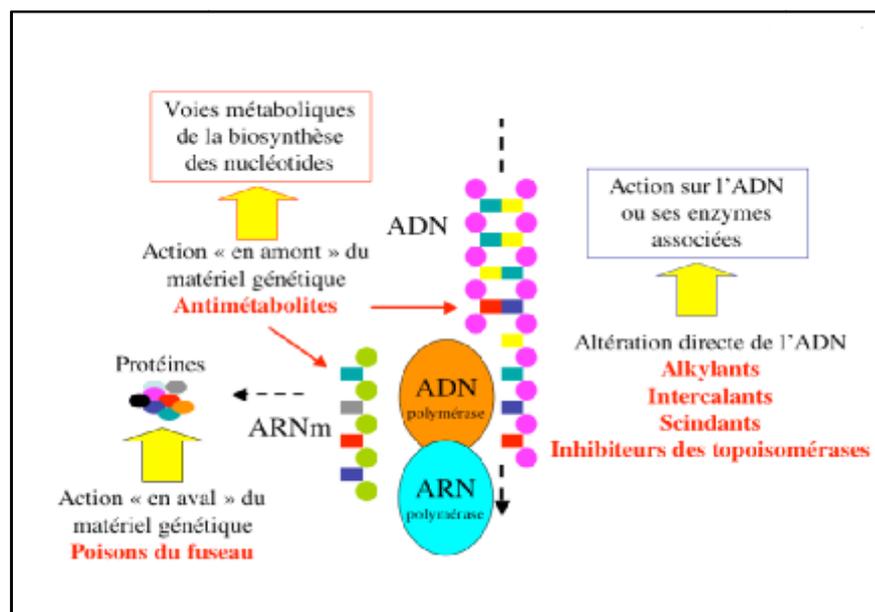


Figure 3 : Illustration des sites d'action des médicaments sur le matériel génétique

(Delisle F. et al, 2011).

IV-2-1- Action sur la synthèse de l'ADN

- Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des molécules qui inhibent la synthèse des acides nucléiques, première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire. Ce sont soit des analogues des purines et pyrimidines qui empêchent la synthèse des bases correspondantes (5- fluor uracile), soit des analogues des folates (méthotrexate) empêchant la synthèse de l'acide folique, lui-même indispensable à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (**Faure S., 2010**).

IV-2-2- Action sur la réplication et la transcription de l'ADN

a- Les agents alkylants

Les alkylants possèdent un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles pouvant réagir avec les bases azotées de l'ADN. En établissant des liaisons covalentes avec certaines bases de l'ADN, ils créent des ponts intra- ou inter caténaux, ce qui inhibe sa transcription et sa réplication, entraînant des lésions cellulaires létales. Par ailleurs, ils sont responsables de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN (**Faure S., 2010**).

b- Les inhibiteurs des topoisomérases

Les topoisomérases sont des enzymes clés dans les processus de réplication. Elles permettent de couper les brins d'ADN pour les dérouler (ADN gyrase ou topoisomérases II) et d'induire des coupures bi caténaux pour séparer les chromosomes avant la mitose (topoisomérases I). Ces deux types de topoisomérases sont ciblées par des anticancéreux qui stabilisent le complexe topo-isomérase-ADN et ainsi inhibent la réplication, comme l'irinotécan inhibiteur de la topoisomérase I qui va bloquer les cellules au moment où elles synthétisent l'ADN, ainsi que l'étoposide qui bloque les cellules en phase S de la mitose du fait de l'induction de coupures multiples dans l'ADN suite à l'inhibition de la topoisomérase II (**Vacher V-L. et al, 2008**).

c- Agents intercalants

Les agents intercalants (anthracyclines), dont la plupart sont des antibiotiques, sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN, ce qui empêche la progression des ARN et ADN polymérase et inhibe donc la réplication et la transcription. Mais ces molécules induisent également une liaison non dissociable aux ADN topoisomérases II, et donc des cassures mono-et bi caténares (**Chrystelle R. et al, 2008**).

IV-2-4- Action sur la mitose

- Les poisons du fuseau

Les poisons du fuseau constituent un groupe de médicaments anticancéreux d'origine naturelle caractérisés par leur cible, le fuseau achromatique qui permet aux chromosomes de migrer lors de la mitose. Les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine) inhibent la polymérisation de la tubuline (indispensables à la constitution du fuseau mitotique et à la migration polaire des chromosomes pendant la mitose) en microtubules et les taxanes (paclitaxel et docétaxel) inhibent la dépolymérisation des microtubules (**Robert J., 2007**).

IV-3-Les modulateurs de la réponse biologique

IV-3-1-Les Immunosuppresseurs

Le développement de l'immunologie a permis une nouvelle approche dans le traitement des cancers. La thérapeutique anticancéreuse dispose de puissants modulateurs immuns, l'interféron-alpha et l'interleukine-2 (IL-2) sont les plus utilisés.

a- L'interféron-alpha (IFN α)

C'est une glycoprotéine de la famille des cytokines, ils sont produits en réponse à la présence d'une double hélice d'ADN étranger dans l'organisme. Il a de multiples fonctions immuno-modulatrice, anti-angiogénèse, cytotoxique et activité antivirale. Il a une action anti prolifératrice sur les cellules tumorales mais aussi une action immuno modulatrice qui va augmenter l'activité des cellules tueuses NK et des macrophages. Il est utilisé en combinaison avec la chimiothérapie contre de nombreux cancers (**Facon T., 1997**).

b-L'interleukine-2

L'IL-2 est un petit peptide appartenant à la grande famille des cytokines. Elle est sécrétée par les lymphocytes T « helpers » et exerce de multiples effets sur les cellules de la lignée lymphoblastique (prolifération des lymphocytes T « helpers » et des cellules NK, prolifération et maturation des lymphocytes B, libération de lymphokines). Ces actions de stimulation immunologique sont exploitées dans le traitement du cancer (rein, mélanome) (**Facon T., 1997**).

La dernière révolution dans le domaine des médicaments anticancéreux porte sur le ciblage spécifique de voies de transduction intracellulaires impliquées dans le développement de certains cancers.

c- Les anticorps monoclonaux

Diriger les anticorps contre les facteurs de croissance des cellules cancéreuses est un traitement possible. En empêchant les facteurs de croissance d'agir, les anticorps empêchent indirectement la cellule de se diviser, bloquant ainsi sa croissance. On en trouve plusieurs types qui peuvent être utilisés contre quelques tumeurs solides (**Penault F. et al, 2002**).

d- Anti angiogenèse : Inhibiteurs de tyrosines Kinases

Dans la mesure où bon nombre d'anticorps utilisés dans les traitements des tumeurs solides ciblent des récepteurs à tyrosine kinase, des inhibiteurs spécifiques de ces molécules ont été développés avec une certaine efficacité, ce sont des molécules qui viennent perturber le développement de la tumeur, soit en bloquant les agents angiogènes soit en perturbant certains facteurs de croissance de la tumeur et bloquent plusieurs voies de transduction du signal qui sont souvent multiples et impliquent de nombreux récepteurs à tyrosine kinase (**Fayette J., Blaya J-Y., 2006**).

IV-4-Exemples d'anticancéreux cytotoxiques (le cisplatine et la doxorubicine)

IV-4-1- Le cisplatine

a- Origine

Le cisplatine a été le premier dérivé de platine découvert en 1965 par hasard, lors de la mise en contact des bactéries (*Escherichia coli*) avec une électrode de platine, qui a fait une inhibition de la division. Ces premiers résultats ont permis, dès 1971, de mettre en place le premier essai clinique à base de cisplatine chez l'homme (Marie JP. et al, 2004). Il est parmi les médicaments anticancéreux les plus utilisés, notamment contre divers types de cancers (poumon, testicule, ovaire, col utérin, vessie, côlon et rectum). Son administration se fait par voie intraveineuse (Guay D., 2008).

b- Structure moléculaire du cisplatine

Le cisplatine est un composé neutre inorganique. Il est constitué d'une molécule de platine entourée de deux chlores et de deux molécules d'ammoniac (NH₂) en position cis. Il a une structure relativement simple. (Figure 4). Sa dénomination chimique est le cis – diamminedichloroplatinum (cis-DDP). Sa formule moléculaire brute est Pt N₂H₆Cl₂.

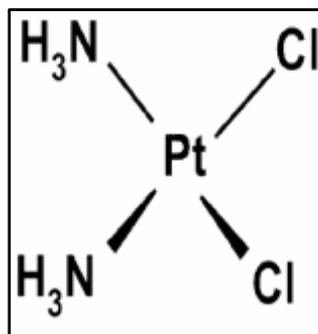


Figure 4 : la structure chimique du cisplatine (Blay J., 2001).

c- Propriétés physico-chimiques de cisplatine

Le cisplatine est un complexe de métal lourd. Il est une fine poudre jaune qui a une solubilité maximale de 1 % dans diméthylacétamide. Il a un taux de fixation de plus de 90%. Cette rétention dans l'organisme le rend le plus toxique de tous les dérivés du platine (Blay J., 2001).

d- Mode d'action du cisplatine

Le cisplatine est un anticancéreux puissant, il entre dans la cellule par diffusion passive à travers la membrane. La diminution de la concentration en ions chlorure facilite l'hydrolyse en complexes très réactifs. Les complexes très électrophiles peuvent réagir avec divers nucléophiles cellulaires, comme l'ARN, l'ADN et les protéines associés. La formation des liaisons entre l'ADN et le cisplatine entraîne une modification de la structure de la double hélice, ce qui perturbe la réplication et la transcription de l'ADN de la cellule tumorale (**Fourrier L., 2003**).

IV-4-2- La doxorubicine

a-Origine

La doxorubicine est un médicament anticancéreux de la famille des anthracyclines, produite tout naturellement par des actinobactéries de genre *Streptomyces*, elle a été isolée pour la première fois en 1963 presque simultanément par une équipe française des laboratoires Rhône-Poulenc et une équipe italienne des laboratoires Carlo-Erba. Elle a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en 1974. Depuis, c'est le meilleur antinéoplasique connu et le plus utilisé, entre autres dans le traitement de cancers tels que les leucémies et dans les adénocarcinomes et les sarcomes. Son administration se fait par voie intraveineuse afin d'atteindre rapidement la tumeur sans être trop dégradée. Le suffixe rubicine rappelle leur couleur rouge intense (**Schmitt A., 2010**).

b- Structure moléculaire de la doxorubicine

La doxorubicine, comme toute autre anthracycline, possède la structure polyaromatique, avec un aminosucre, la daunosamine, qui est attachée par une liaison glycosidique. La formule chimique brute de la doxorubicine est $C_{27}H_{29}NO_{11}H^+Cl^-$ (**Figure 5**) (**Donatiello C., 2002**).

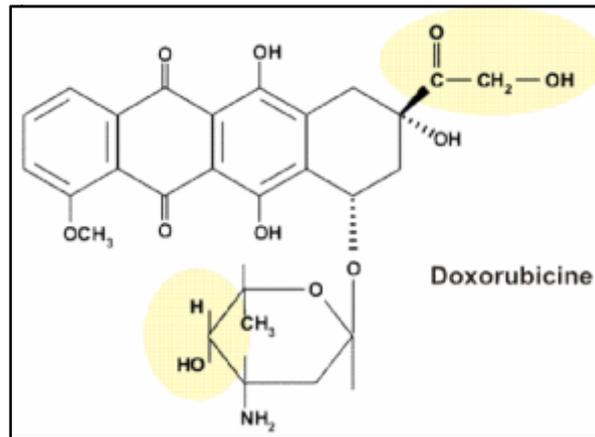


Figure 5 : La structure chimique de la doxorubicine (Donatiello C., 2002).

c- Propriétés physico-chimiques de la doxorubicine

La doxorubicine est le sel d'acide chlorhydrique d'un aminoside. Elle contient deux noyaux adjacents, de quinone et d'hydroquinone, qui leur permet de fonctionner comme accepteur et donneur d'électrons. Ils sont responsables aussi de sa couleur rouge intense, de sa fluorescence et de sa capacité à chélater les ions métalliques. Il est presque inodore et dont le point de fusion est de 205 °C. La doxorubicine est soluble dans l'eau et les alcools dilués (Minotti G. et al, 2004).

d- Mode d'action antitumorale de la doxorubicine

La doxorubicine est un anticancéreux puissant. Son effet antiprolifératif est lié à plusieurs activités.

D'une part, elle **s'intercale dans la molécule d'ADN** : la structure polyaromatique plane des anthracyclines leur permet de se placer entre deux paires de bases de l'ADN et d'y contracter des liaisons de haute affinité.

D'autre part, la doxorubicine **interagit avec l'enzyme topo-isomérase II**. La présence de la molécule d'anthracycline au niveau du complexe topo-isomérase II et ADN stabilise les coupures double brins et inhibe l'action de l'enzyme chargée de relier les extrémités libres des brins coupés pour la restitution de la structure tridimensionnelle de l'ADN, cette interaction aboutit à une défaillance de la réplication de la cellule tumorale (Minotti G. et al, 2004).

La réponse aux médicaments anticancéreux est extrêmement variable d'un individu à l'autre, tant sur le plan pharmacologique (efficacité) que sur le plan toxicologique (effets indésirables). Les effets indésirables ou toxiques de ces médicaments sont nombreux.

La toxicité hématologique est l'une des principaux effets toxiques, elle correspond à une diminution de la production des cellules à division rapide telles que les cellules sanguines. En effet la bonne connaissance de ces effets toxiques permet leur prévention (Chaisemartin L., Lorient M-A., 2005).

I-Aperçus sur les cellules sanguines

Le sang est composé de trois éléments principaux qui sont en suspension dans le plasma : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

I-1-Les globules rouges (hématies ou érythrocytes)

Les globules rouges sont des cellules anucléées dont le constituant essentiel est une hémoprotéine de liaison de l'oxygène : l'hémoglobine (environ 14,5 g / 100 ml). Le rôle principal de ces cellules est d'assurer le transport de l'oxygène et du gaz carbonique entre les alvéoles pulmonaires et les tissus. Le nombre de globules rouges est d'environ (5 millions/mm³), taux un peu plus élevé chez l'homme que chez la femme (5,7 et 4,5 millions/mm³). Ces cellules ont une durée de vie de 120 jours. Leur production est de 200x10⁹ nouvelles cellules par jour. (Figure 6) (Theml H. et al, 2009).

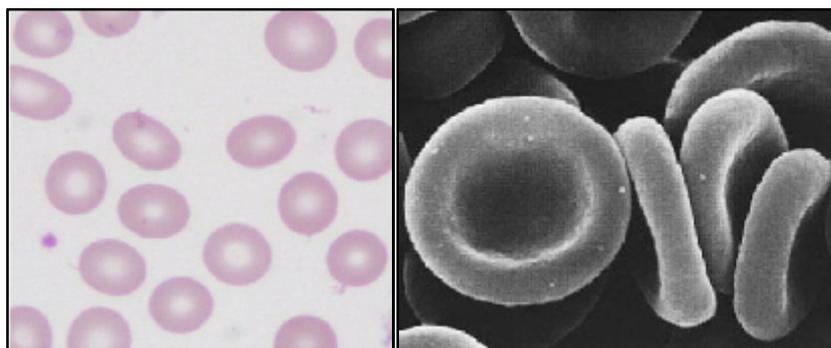


Figure 6 : Aspect en microscopie optique et électronique des globules rouges

(Theml H. et al, 2009).

I-2- Les globules blancs ou leucocytes

Ces cellules participent aux défenses spécifiques de l'organisme, leur nombre est de (7 à 10×10^3 éléments par mm^3). Elles se répartissent en : polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles (40 à 80 % des leucocytes), et en mononucléaires : monocytes (2 à 10% des leucocytes) et les lymphocytes (20 à 40 % des leucocytes) (Theml H. et al, 2009).

I-2-1-Les monocytes

Ces cellules ont une durée de vie très courte dans le milieu sanguin (environ 24 heures). Elles passent ensuite dans les tissus où elles se différencient en macrophages. Elles appartiennent au système mononucléé phagocytaire (**Figure 7**).

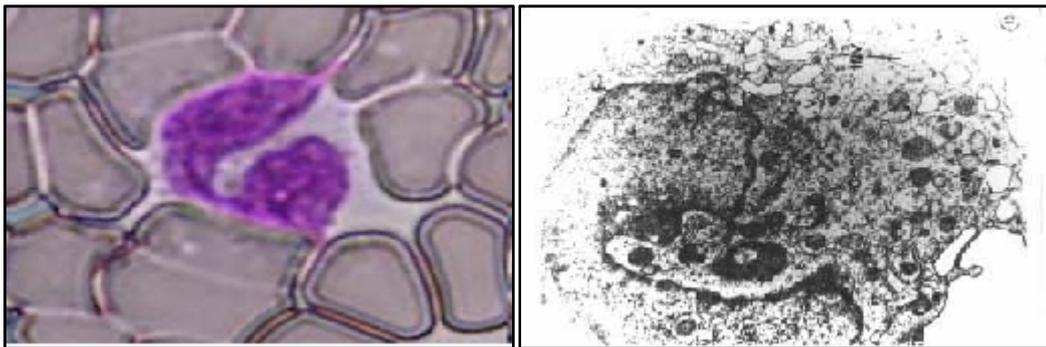


Figure 7 : Aspect en microscope optique et électronique des monocytes (Theml H. et al, 2009).

I-2-2-Les lymphocytes

Ce sont des cellules mononucléées, au rapport nucléo / cytoplasmique élevé. Leur durée de vie est variable. Tous les lymphocytes sont semblables sur le plan morphologique mais il existe plusieurs groupes de lymphocytes mis en évidence par des marqueurs antigéniques de membrane : les lymphocytes B et les lymphocytes T, dont la maturation se fait au niveau du thymus. On décrit également un troisième groupe apparenté aux lymphocytes T : Les cellules NK ou Natural Killer. La population lymphocytaire sanguine comprend 8 à 12 % de lymphocytes B, 70 à 80 % de lymphocytes T et 5 à 15 % de cellules NK. Ces cellules sont responsables des réponses spécifiques immunitaires (**Figure 8**).

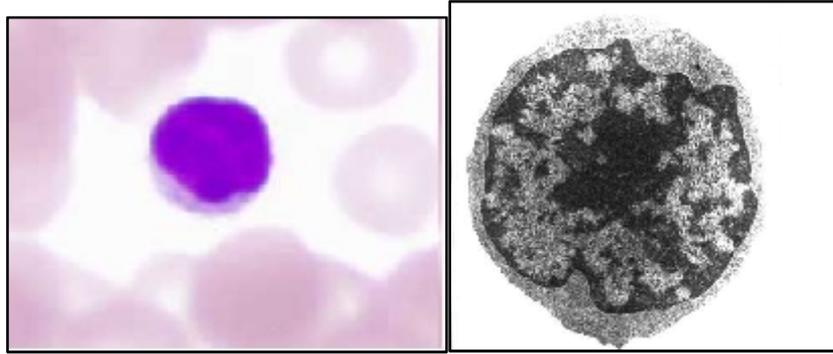


Figure 8 : Aspect en microscope optique et électronique des lymphocytes (Theml H. et al, 2009).

I-2-3- Les polynucléaires

Ce groupe de cellules possède des caractéristiques communes. Elles contiennent un noyau plurilobé. Les lobes sont reliés les uns aux autres par des ponts fins de chromatine. On distingue :

a - Neutrophiles

Ce sont les polynucléaires les plus nombreux 40 à 75 % de l'ensemble des globules blancs, leur durée de vie est de l'ordre de 24 heures. Leurs fonction est la défense non spécifique de l'organisme et notamment la lutte antibactérienne (**Figure 9**).

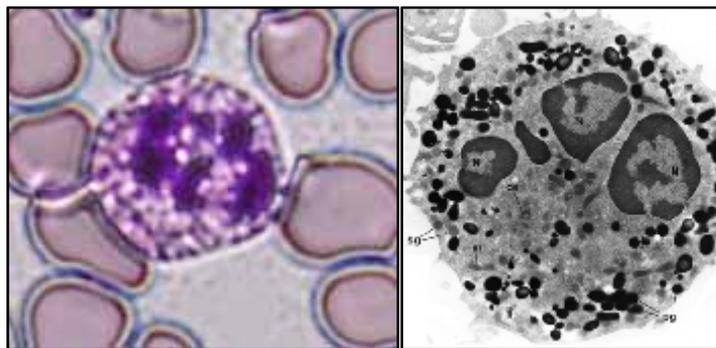


Figure 9 : Aspect en microscope optique et électronique des neutrophiles (Theml H. et al, 2009).

b - Eosinophiles

Ces cellules représentent 1 à 3 % des globules blancs. Elles ont une demi-vie dans le sang circulant de 4 à 5 heures puis passent dans les tissus (peau, poumon, tractus digestif) où elles restent 8 à 10 jours. La proportion d'éosinophiles dans les tissus est 100 fois plus importante que celle du sang. Ces cellules participent en synergie avec d'autres cellules, aux

réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée et elles interviennent essentiellement dans la destruction des parasites (**Figure 10**).

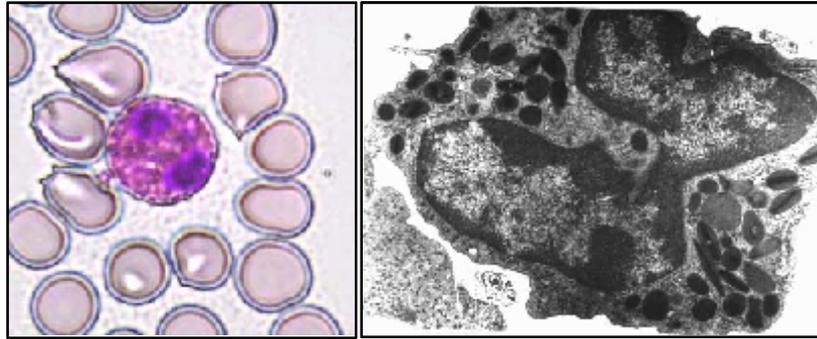


Figure 10 : Aspect en microscope optique et électronique des éosinophiles (Theml H. et al, 2009).

c - Basophiles

Ces cellules sont les moins nombreuses des polynucléaires, (0 à 1 % de l'ensemble des globules blancs). La durée de vie de ces cellules est de 3 à 4 jours. Ce sont les cellules des manifestations allergiques de type immédiat (**Figure11**).

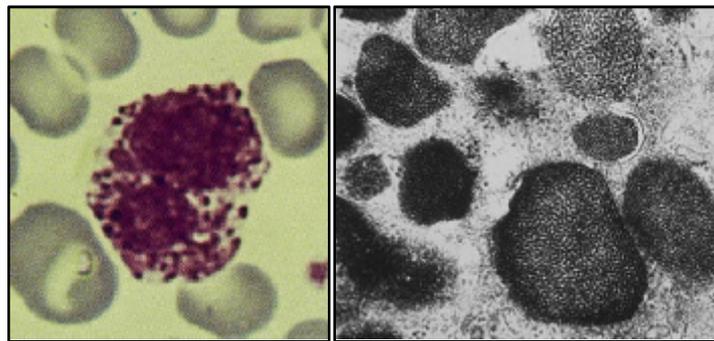


Figure 11 : Aspect en microscope optique et électronique des basophiles (Theml H. et al, 2009).

I-3- Les plaquettes ou thrombocytes

Les plaquettes sanguines ou thrombocytes sont des fragments cellulaires anucléés. Leur durée de vie est de 8 à 12 jours. Elles jouent un rôle fondamental dans les phénomènes initiaux de coagulation. Le feuillet externe de la membrane plasmique riche en molécules d'adhésion qui sont exprimées quand la plaquette est activée. Elles adhèrent ainsi au collagène quand il y a effraction de l'endothélium (**Figure 12**) (Theml H. et al, 2009).

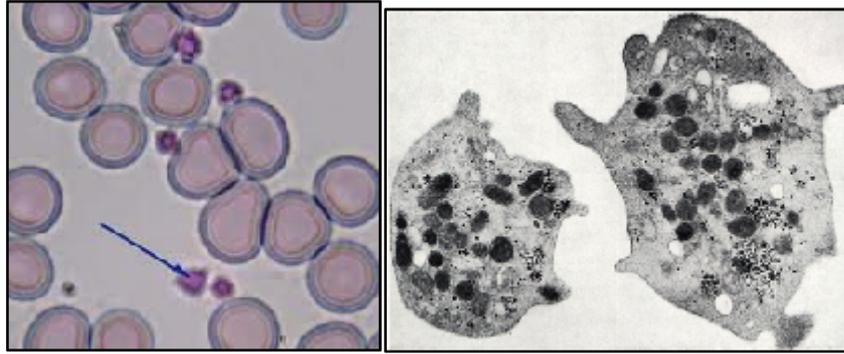


Figure 12 : Aspect des plaquettes en microscope optique et électronique (Theml H. et al, 2009).

II- L'hémogramme

II-1- Définition

L'hémogramme est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies. Il est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA.

L'hémogramme a pour but d'apporter des informations quantitatives (nombre de cellules en valeur absolue, volumes) sur les cellules sanguines mais également des informations qualitatives (anomalies morphologiques, cellules anormales) (Emile C., 2007).

II-2- Les données de l'hémogramme

Un hémogramme doit comprendre au minimum les valeurs suivantes :

- L'hémoglobine Hb, la numération des érythrocytes et de l'hématocrite Ht.
- Les principales constantes érythrocytaires :volume globulaire moyen(VGM),concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine(CCMH) et teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.
- La numération des leucocytes avec établissement d'une formule détaillant le nombre de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, de monocytes et de lymphocytes.
- La numération des plaquettes (Emile C., 2007).

II-3- Les valeurs normales de l'hémogramme

Elles varient en fonction de l'âge, du sexe.

II-3-1-les valeurs des érythrocytes

Le taux d'hémoglobine est exprimé en g/dl, les globules rouges en $10^{12}/L$ ou $10^6/mm^3$, l'hématocrite (pourcentage du volume sanguin occupé par les globules rouges) en fraction de litre (**Tableau 2**) (**Ramé A., 2007**).

Tableau 2: Les valeurs usuelles des érythrocytes (**Ramé A., 2007**)

	Globules rouge ($10^6 /mm^3$)	Hémoglobine (g/dl)	Hématocrite (L /L)
Homme	4,5 à 6,2	13 à 18	0,40 à 0,54
Femme	4 à 5,4	12 à 16	0,35 à 0,47
Enfant (>1an)	3,6 à 5	12 à 16	0,36 à 0,44
Nouveau-né	5 à 6	14 à 20	0,44 à 0,60

II-3-2- Constantes érythrocytaires

À partir du nombre des globules rouges, du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite on peut calculer les constantes érythrocytaires soit par les compteurs électroniques ou par l'utilisation de méthodes manuelles en cas d'urgence : VGM = hématocrite/nombre de globules rouges, CCMH = hémoglobine/hématocrite, TCMH = hémoglobine/nombre de globules rouges ((1pg = 10^{-12} g) (**Tableau 3**).

Tableau 3: Les valeurs usuelles des constantes érythrocytaires (Ramé A., 2007)

	VGM (μm^3)	CCMH (g/dl)	TCMH (pg)
Adulte	85 à 98	32 à 36	27 à 32
Enfant (>1an)	70 à 86	32 à 36	24 à 31
Nouveau-né	100 à 110	32 à 36	29 à 37

II-3-3-Les valeurs des leucocytes

La numération globulaire normale des leucocytes est exprimée en $10^6/\text{mm}^3$ (Tableau 4).

Tableau 4 : Les valeurs usuelles des leucocytes (Ramé A., 2007)

	Les leucocytes ($10^6/\text{mm}^3$)
Homme	4 à 10
Femme	4 à 10
Enfant (>1an)	4 à 12
Nouveau-né	10 à 25

II-3-4- La formule leucocytaire

Elle doit être exprimée en valeurs absolues (Tableau 5).

Tableau 5 : Les valeurs usuelles de la formule leucocytaire (**Ramé A., 2007**).

	Polynucléaires neutrophiles ($10^6/\text{mm}^3$)	Polynucléaires éosinophiles ($10^6/\text{mm}^3$)	Polynucléaires basophiles ($10^6/\text{mm}^3$)	Lymphocytes ($10^6/\text{mm}^3$)	Monocytes ($10^6/\text{mm}^3$)
Adulte	1,5 à 7	< 0,5	< 0,05	1 à 4	0,1 à 1
Enfant (>1an)	3 à 4	1,8 à 2,5	0,6 à 1,8	5 à 6	1 à 2,3
Nouveau- né	6 à 26	3 à 20	2 à 18	2 à 11	0,4 à 3,1

II-3-5- Les valeurs des plaquettes

La numération des plaquettes quel que soit l'âge et le sexe elle est entre **150 et 400** $10^3/\mu\text{l}$ (**Ramé A., 2007**).

III-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 C., Pharm B., 2011**).

III-1- Une anémie

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 A., 2003**).

III-2- Une neutropénie

On parle de neutropénie lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à $1500/\text{mm}^3$, 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 (**Gharbi O., et al, 2008**).

III-3- Une thrombopénie

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 C., Muret J., 2010**).

III-4- Une aplasie médullaire

L'aplasie médullaire est un déficit de production des cellules sanguines responsables d'anémie, de thrombopénie avec syndrome hémorragique cutanéomuqueux spontané et de leuco neutropénie à la fois. Elle est liée à une insuffisance quantitative de l'hématopoïèse, ce qui implique une atteinte endogène ou exogène de la cellule-souche hématopoïétique (**Socié G. et al, 2005**).

IV-Les effets toxiques du cisplatine et de la doxorubicine

IV-1- Les toxicités du cisplatine

IV-1-1- L'hématotoxicité

La dépression médullaire survient chez 25 à 30 % des patients traités avec le cisplatine. Les plaquettes et les leucocytes circulants se manifestent entre le 18^{em} et le 23^{em} jour. La leucopénie et la thrombopénie sont plus prononcées à des doses élevées (> 50 mg/m²). L'anémie (diminution de 2 g d'hémoglobine/100 ml) survient approximativement à la même fréquence et au même moment que la leucopénie et la thrombopénie (**Testart D. et al, 2007**).

IV-1-2- La néphrotoxicité

L'insuffisance rénale est le principal facteur de toxicité limitant la dose de cisplatine; cet effet est cumulatif et relié à la dose. La toxicité rénale a été notée chez 28 à 36 % des patients traités avec une dose unique de 50 mg/m². Cette réaction est observée durant la

deuxième semaine et elle se manifeste par une élévation des concentrations d'azote uréique du sang, de créatinine, d'acide urique sérique et/ou par une diminution de la clairance de la créatinine. La toxicité rénale se prolonge et s'aggrave avec des cures répétées du médicament. La fonction rénale doit retourner à la normale avant qu'on puisse administrer une autre dose de cisplatine (**Isnard B-C. et al, 2008**).

IV-1-3- Toxicité gastro-intestinale

Des nausées et des vomissements marqués se manifestent chez presque tous les patients traités avec le cisplatine et ils sont parfois si graves qu'il faut interrompre le traitement. Les nausées et les vomissements commencent habituellement de 1 à 4 heures après l'administration et durent jusqu'à 24 heures. Des vomissements, des nausées et/ou l'anorexie peuvent persister, à divers degrés, jusqu'à 1 semaine après le traitement (**Durand J-P. et al, 2009**).

IV-1-4- Autres toxicités

On a rarement signalé des effets toxiques vasculaires lors de l'administration du cisplatine en association avec d'autres agents antinéoplasiques. Les autres effets toxiques non fréquents sont les anomalies cardiaques, l'alopecie a également été observée. On a rarement signalé une toxicité locale des tissus mous à la suite de l'extravasation de cisplatine. L'infiltration des solutions de cisplatine pourrait entraîner la cellulite, la fibrose et la nécrose des tissus (**Durand J-P. et al, 2009**).

IV-2- Les toxicités de la doxorubicine

IV-2-1- Toxicité hématologique

L'emploi de la doxorubicine peut entraîner une dépression médullaire. La leucopénie ou la neutropénie réversible liées à la dose administrée sont les principales manifestations de toxicité hématologique associées à la doxorubicine et constituent les effets toxiques aigus les plus fréquents limitant la dose pour ce médicament. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement la baisse de leur nombre de 10 à 14 jours après le traitement. La thrombopénie et l'anémie sont également possibles. Les manifestations de toxicité hématologique peuvent exiger la diminution de la dose, l'interruption du traitement ou le

report de celui-ci. Une dépression profonde et tenace de la fonction médullaire peut se traduire par une surinfection ou une hémorragie (Testart D. et al, 2007).

IV-2-2- Toxicité cardiovasculaire

La doxorubicine, comme toute autre anthracycline, a une toxicité cardiaque cumulative se traduisant par une cardiomyopathie, pouvant évoluer à plus ou moins long terme vers une insuffisance cardiaque (IC) congestive sévère et irréversible limitant la dose cumulée pour ce type de médicament. La probabilité d'installation d'une IC, que l'on évalue à 1 ou 2% après l'administration d'une dose cumulée de 300 mg/m², augmente lentement jusqu'à ce que la dose cumulée se situe entre 450 et 550 mg/m² (Feenstra J. et al, 1999).

IV-2-3- Toxicité digestive

La doxorubicine est émétique. La mucosité apparaît généralement peu de temps après l'administration du médicament, et les cas graves peuvent dégénérer en ulcération de la muqueuse en l'espace de quelques jours. Dans la plupart des cas, ces effets indésirables cèdent à la 3e semaine de traitement. Des cas de colite nécrosante, se manifestant par des selles sanguinolentes et d'infections graves (Durand J-P. et al, 2009).

IV-2-4- Toxicité cutanée

L'alopecie ou la chute des cheveux est le plus fréquent des effets secondaires cutanés de la doxorubicine. Une éruption cutanée et prurit, nécrose tissulaire locale grave lors de l'injection intraveineuse, risque d'extravasation, hyperpigmentation de la peau et des ongles, urticaire sont aussi induits par la doxorubicine mais ces effets sont variables selon le nombre de dose cumulée (Bessis D. et al, 2008).

IV-2-5- Toxicité urinaire

La doxorubicine peut colorer les urines en rouge pendant 1 ou 2 jours après son administration. Il faut avertir le patient qu'il doit s'attendre à cet effet pendant le traitement (Durand et al, 2009).

IV-La prévention des effets toxique des anticancéreux

IV-1- Prévention de la toxicité hématologique

L'hématotoxicité des anticancéreux représente l'un de leur effets toxiques aigus, qui peut, dans certains cas limiter le traitement anticancéreux. En effet, l'anémie fréquemment observée chez les cancéreux qui sont en cours de chimiothérapie est responsable d'une

dégradation de l'état général du patient, de sa qualité de vie et peut occasionner une diminution de l'efficacité des traitements. C'est la raison pour laquelle plusieurs études ont été faites afin de prévenir cet aspect d'hématotoxicité de la chimiothérapie.

L'érythropoïétine, une hormone glycopeptidique responsable de la différenciation des cellules souches en érythrocytes matures circulants, a été largement un succès dans l'amélioration de la prise en charge de l'anémie (**Chaaba H. et al, 2011**).

Par ailleurs, des études faites sur le prétraitement avec les flavonoïdes (substances polyphénoliques d'origine végétale ayant de nombreuses propriétés biologiques et antioxydantes) ont démontré leur capacité à régénérer les cellules sanguines suite à une hématotoxicité induite par la Doxorubicine (**Lahouel M. et al, 2004**).

IV-2- Prévention des autres toxicités

Durant ces dernières décennies, plusieurs études expérimentales se sont penchées sur l'effet préventif des antioxydants (vitamine, E, C, acides phénoliques, flavonoïdes) sur les différentes toxicités (aigus ou chroniques) provoquées par plusieurs anticancéreux. On cite l'exemple d'une étude expérimentale sur des souris cancéreuses où ces dernières ont reçu une dose élevée de vitamine C avant, pendant et après la chimiothérapie. Le résultat a montré une diminution des effets toxiques de l'anticancéreux utilisé (**Shimpo, 1991**).

Par ailleurs, l'utilisation des extraits (aqueux ou alcoolique) de plantes naturelles (le Thé vert, le Desmodium, le Curcuma) comme sources d'antioxydants peut avoir un effet protecteur des effets nocifs de la chimiothérapie (**Singh G. et al, 2008**).

D'autre part, le suivi des patients cancéreux en période de chimiothérapie est essentiel afin d'adapter la dose et la fréquence du médicament anticancéreux (**Burny L., 2010**).

De nouvelles recherches concernant la nanocapsulation des anticancéreux (nanocapsules lipidiques, liposomes) ont vu le jour afin de libérer de façon prolongée la doxorubicine, de cette façon, la dégradation prolongée du principe actif réduit les effets toxiques de cette molécule (**Vrignaud S. et al, 2011**).

I-Matériels et Méthodes

I- 1- Matériels

Notre travail a été effectué au niveau de trois Centres Hospitalo-Universitaires : C.H.U. Ibn Badis à Constantine (service d'hématologie), C.H.U. Dorban à Annaba (service d'hématologie) et C.H.U. Frantz Fanon à Blida (service d'oncologie).

L'étude statistique a été menée sur des dossiers de patients atteints de différents types de cancers (leucémie, lymphome, prostate, colon, sein et ovaire) en période de chimiothérapie traités par deux médicaments antinéoplasiques la Doxorubicine et le Cisplatine.

Durant le mois d'avril 2013, la collecte des données a été effectuée en consultant 32 dossiers appartenant à des femmes (19) et des hommes (13) dont la tranche d'âge va de 19 à 78 ans.

I- 2- Méthodes

Une sélection de 20 dossiers a été faite parmi 32 au départ. La caractéristique qui différencie ce groupe de 20 patients est que ces derniers ont déjà commencé leur troisième cure (contrairement aux autres qui étaient à leur première ou deuxième). En suivant les conseils des médecins exerçants dans les trois C. H. U. visités, on a su que l'effet hématotoxique apparaît à partir de la troisième dose administrée au patient (**Rabbani K., et al, 2011**).

Les 20 dossiers étaient partagés en deux dizaines, une concernant les patients traités par la Doxorubicine (5 femmes, 5 hommes, tranche d'âge 20-78), l'autre dizaine portant sur l'état des patients traités par le Cisplatine (5 femmes, 5 hommes dont l'âge va de 19 à 65)

Afin d'étudier statistiquement l'effet hématotoxique de certains anticancéreux, nous avons adopté une méthode dans laquelle deux comparaisons ont été faites :

La première est une comparaison entre le statut hématologique des patients cancéreux avant et après le traitement cytotoxique par la Doxorubicine d'une part et par le Cisplatine d'une autre part.

La deuxième est une comparaison entre l'effet hématotoxique de la Doxorubicine et celui du Cisplatine. Afin de vérifier si les deux médicaments ont le même effet nocif sur la formule de sang.

I- 3- Paramètres hématologiques étudiés

Selon des études expérimentales déjà réalisées (**Lahouel et al, 1987, 2004**), l'étude de l'hématotoxicité des anticancéreux est évaluée en étudiant la variation des quatre paramètres de l'hémogramme avant et après le traitement anticancéreux. Ce sont :

- Le nombre d'érythrocytes
- Le taux d'hémoglobine
- Le nombre de leucocytes
- Le nombre de plaquettes sanguines

II- Analyse statistique

Les résultats quantitatifs des données collectées sont exprimés en moyenne \pm écart type. Les résultats de la première comparaison des moyennes (avant et après traitement anticancéreux) sont traités statistiquement par le test de Student. Tandis que les résultats de la deuxième comparaison (entre Cisplatine et Doxorubicine) ont été traités par le test d'ANOVA suivi par le test de simultanéité de Dunette pour les comparaisons avec le niveau de contrôle (avant le traitement anticancéreux) et par le test de simultanéité de Tukey pour la comparaison entre Cisplatine et Doxorubicine.

Le seuil de signification est supérieur à 95% ($p < 0.05$), tel que :

($p > 0.05$) désigne un effet non significatif.

($p \leq 0.05$) désigne un effet significatif.

($p \leq 0.01$) désigne un effet très significatif.

($p \leq 0.001$) désigne un effet hautement significatif.

L'ensemble des traitements statistiques est réalisé à l'aide du logiciel GraphPad Prisme version 6.02.

I- Interprétation des résultats

Les résultats de notre étude statistique sont représentés par des histogrammes reflétant la moyenne des 10 valeurs de chaque paramètre hématologique (érythrocytes, hémoglobine, leucocytes et plaquettes sanguines).

I- 1- Comparaisons des paramètres hématologiques avant et après traitement anticancéreux

I- 1- 1- Cas de la Doxorubicine

a- Les érythrocytes

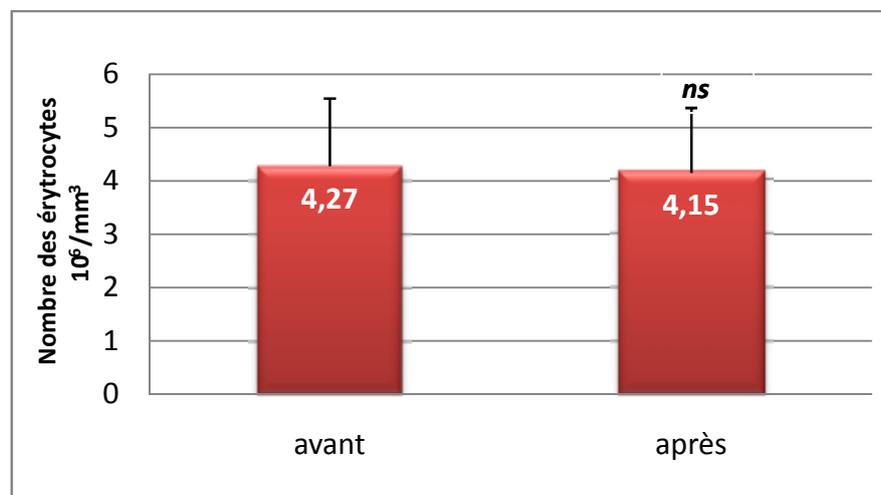


Figure 13: Variation du nombre des érythrocytes après le traitement par la Doxorubicine.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test Student:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

D'après les résultats de la **figure 13**, on peut observer une infime diminution du nombre de globules rouges suite au traitement chimique par la Doxorubicine. Cependant, cette différence est statistiquement non significative ($p = 0.82 > 0.05$).

b- L'hémoglobine

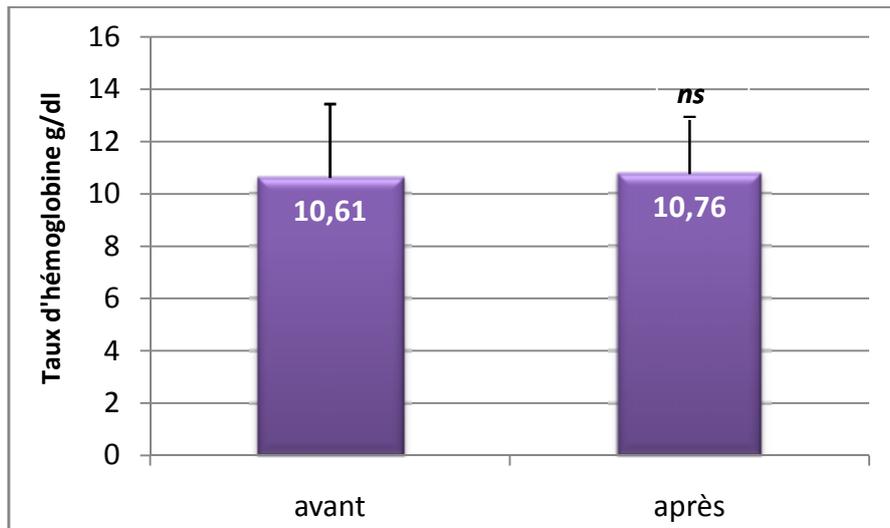


Figure 14: Variation du taux d'hémoglobine après traitement par la Doxorubicine

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test Student:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

A partir de l'histogramme représenté par la **figure 14**, la différence du taux de l'hémoglobine après le traitement par la Doxorubicine est presque nulle et statistiquement non significative ($p = 0.89 > 0.05$).

c- Les leucocytes

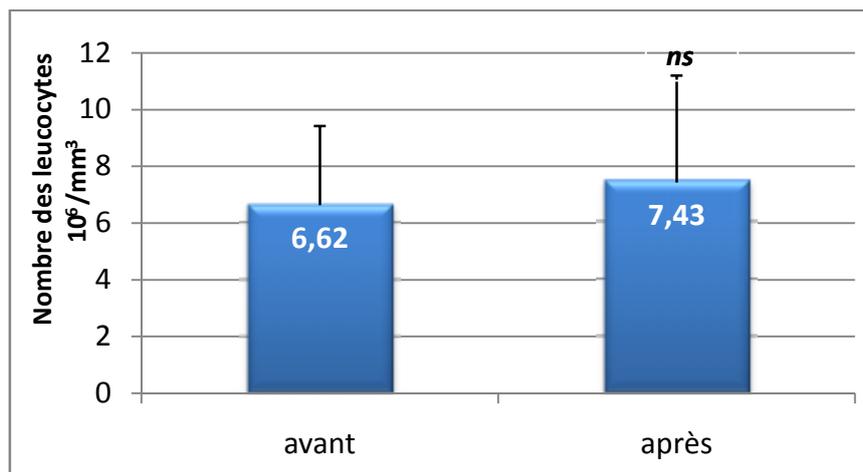


Figure15: Variation du nombre des leucocytes après traitement par la Doxorubicine

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test Student:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

Les moyennes des nombres de leucocytes calculées par le test de Student prouvent qu'il n'existe pas de différence significative avant et après le traitement par la Doxorubicine ($p > 0.05$) et ce malgré l'augmentation du nombre moyen des leucocytes qu'on peut constater après le traitement cytotoxique.

d- les plaquettes sanguines

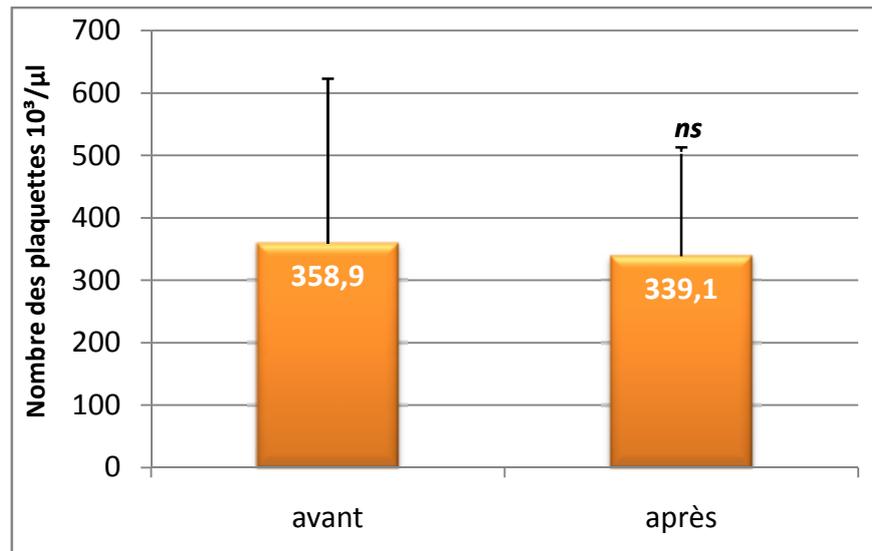


Figure16 : Variation du nombre des plaquettes après traitement par la Doxorubicine

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test Student:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

Les valeurs calculées par le test t de Student peuvent affirmer que la différence entre les deux moyennes (avant et après) des plaquettes montre un risque d'erreur $p = 0.84 > 0.05$, donc la différence n'est pas significative (ns).

I- 1- 2- Cas du Cisplatine

a- Les érythrocytes

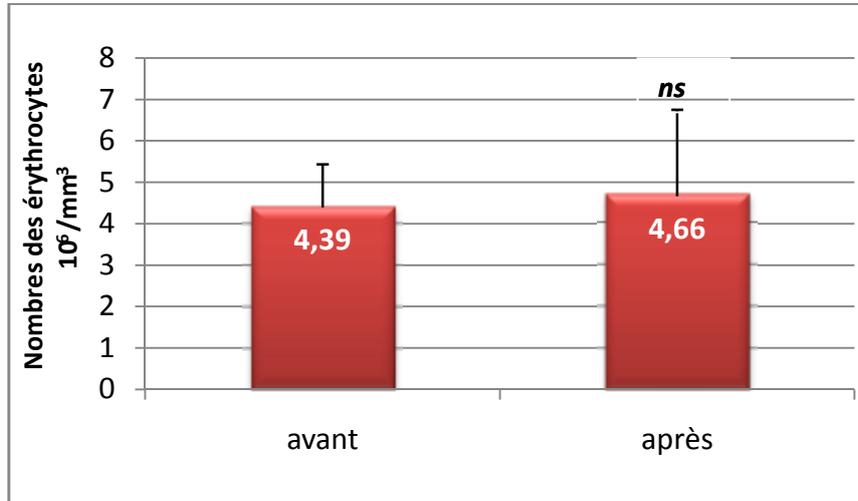


Figure 17 : Variation du nombre des érythrocytes après traitement par le Cisplatine

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test Student:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

En comparant les deux moyennes représentées par cet histogramme, on peut conclure que le traitement par le Cisplatine n'a pas modifié d'une manière bien nette le nombre de globules rouges, cette différence minime est statistiquement non significative.

b- L'hémoglobine

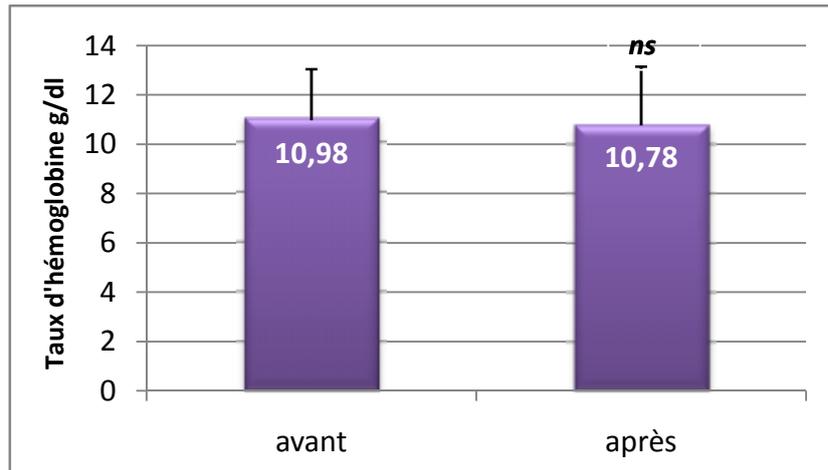


Figure 18: Variation du Taux d'hémoglobine après traitement par le Cisplatine

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test Student:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

Comparé au taux d'hémoglobine avant le traitement, l'administration de ce dernier n'a pas vraiment affecté ce taux et de ce fait, la différence avant et après le traitement anticancéreux n'est pas significative. ($p > 0.05$)

c- Les leucocytes

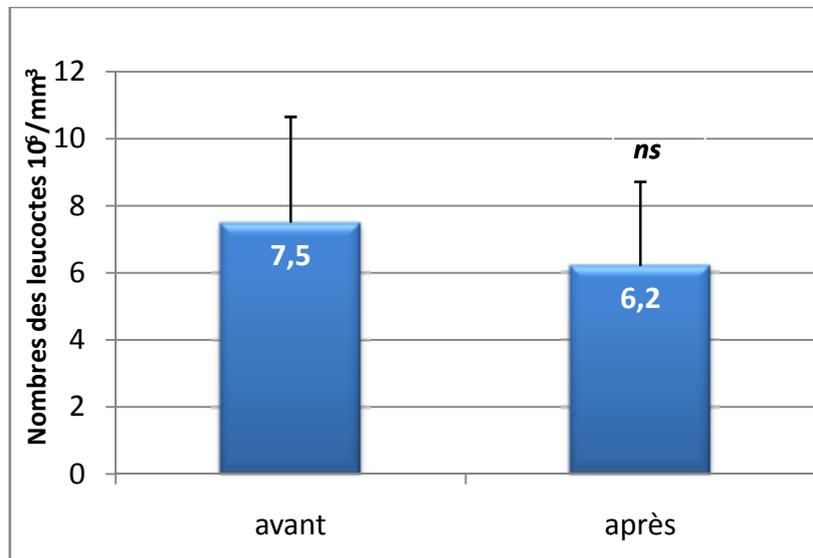


Figure 19: Variation du nombre des leucocytes après traitement par le Cisplatine

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test Student:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

Le traitement par le Cisplatine a visiblement abaissé le nombre de globules blancs chez les patients cancéreux mais cette affection est statistiquement non significative.

d- les plaquettes sanguines

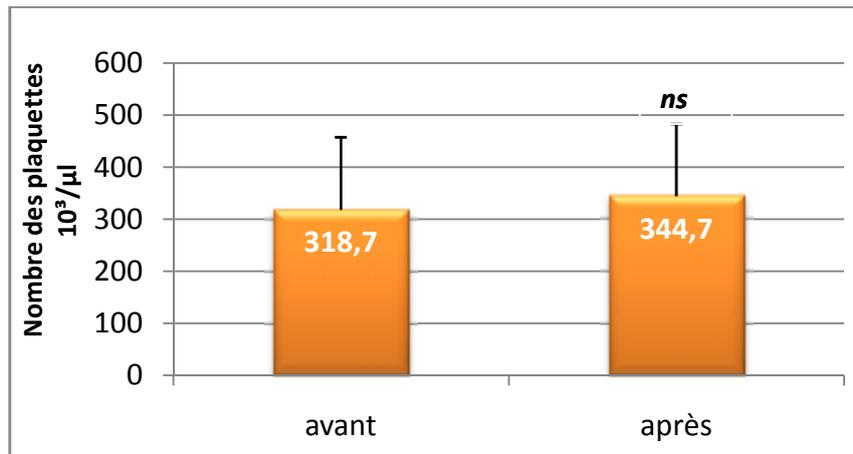


Figure 20: Variation du nombre des plaquettes après traitement par le Cisplatine

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écartype. Test Student:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0,05$).

Comparée à la moyenne du nombre de plaquettes sanguines avant le traitement, l'administration de ce dernier a causé une augmentation de près de 8% des plaquettes qui reste statistiquement non significative ($p > 0,05$).

I- 2- Comparaisons des effets hématotoxiques de la Doxorubicine et du Cisplatine

I- 2- 1- Les érythrocytes

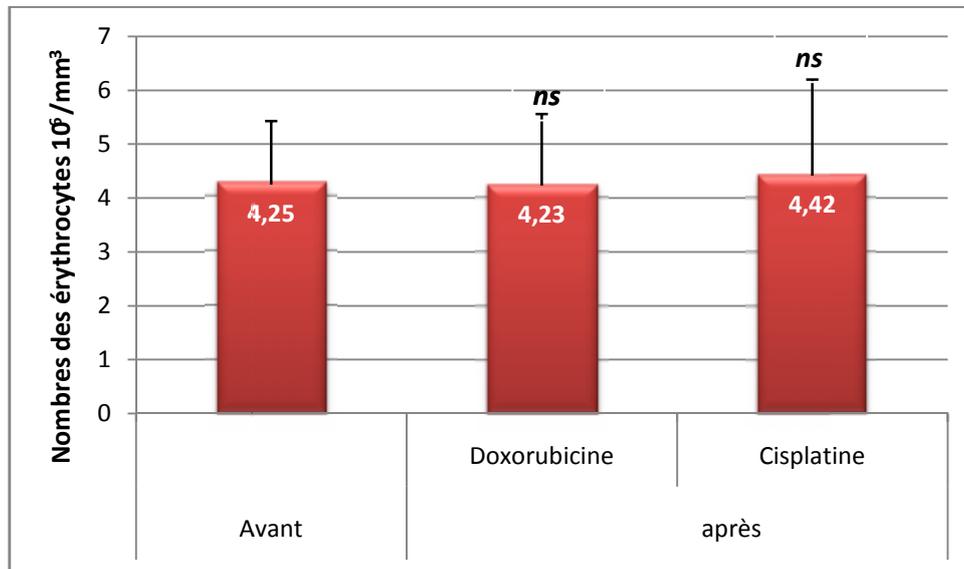


Figure21 : Variations du nombre de globules rouges après traitement par la Doxorubicine et par le Cisplatine

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test d'ANOVA:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

Les résultats observés chez les patients traités par la Doxorubicine ou par le Cisplatine étaient statistiquement comparables ($p > 0.05$) par rapport au groupe de contrôle (avant traitement cytotoxique).

I- 2- 2- L'hémoglobine

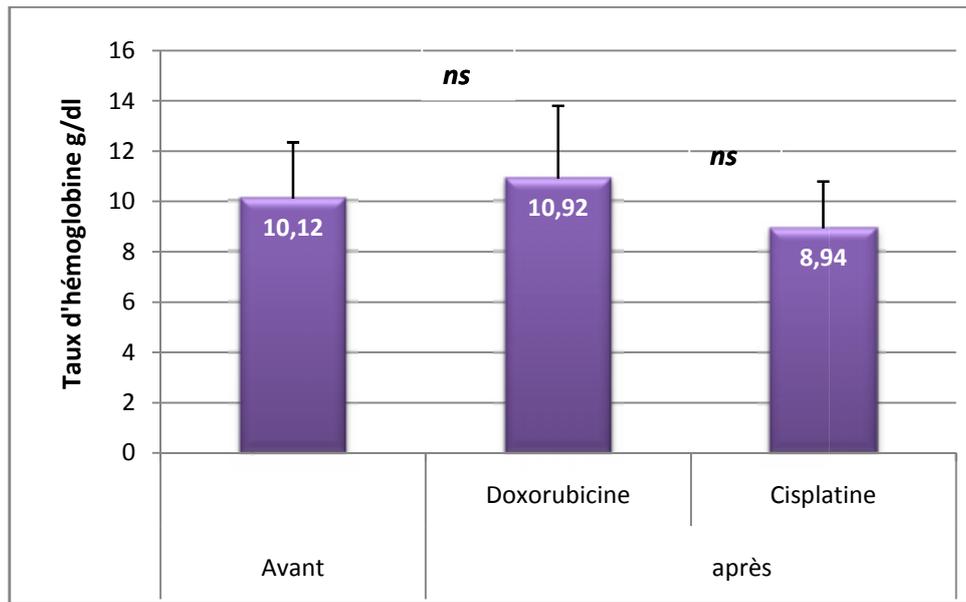


Figure 22 : Variations du taux d'hémoglobine après traitement par la Doxorubicine et par le Cisplatine

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test d'ANOVA:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

D'après cet histogramme, les patients traités par le Cisplatine montrent une diminution de 12% du taux d'hémoglobine par rapport aux mêmes patients non traités et une réduction de 18% par rapport à ceux traités par la Doxorubicine.

I- 2- 3- Les leucocytes

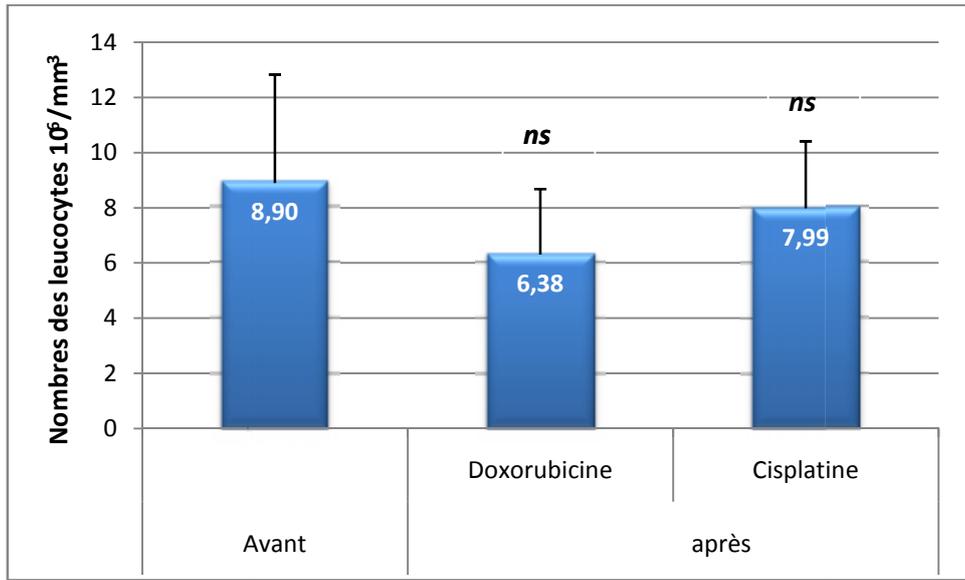


Figure 23 : Variations du nombre de globules blancs après traitement par la Doxorubicine et par le Cisplatine

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test d'ANOVA:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

Il est clair que, d'après le résultat représenté par cette figure, que le traitement par les anticancéreux affecte négativement le nombre des leucocytes chez les cancéreux.

Par ailleurs, ce même résultat montre clairement que le traitement des patients par la Doxorubicine a causé une diminution de 20% du nombre des globules blancs par rapport aux patients traités par le Cisplatine; cependant, cette différence visiblement claire est statistiquement non significative. ($p > 0.05$)

I- 2- 4- les plaquettes sanguines

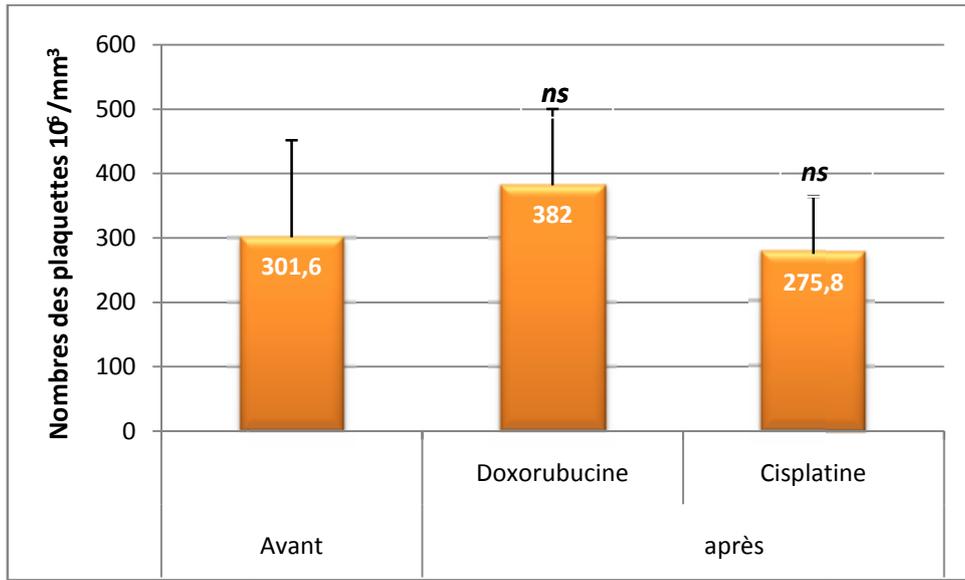


Figure 24: Variations du nombre de plaquettes sanguines après traitement par la Doxorubicine et par le Cisplatine

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype. Test d'ANOVA:

(ns) désigne un effet non significatif ($p > 0.05$).

Les résultats ci-dessus montrent une augmentation plus ou moins importante des plaquettes sanguines chez les patients traités par la Doxorubicine mais cette différence reste statistiquement non significative ($p > 0,05$). Cependant, une baisse de leur nombre chez les patient traités par le Cisplatine a été constatée, cette diminution est également non significative ($p > 0.05$).

II- Discussion

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 zou JP., Pouillart P., 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 M., et al, 1985 ,1987**).

Les principaux médicaments anticancéreux responsables de l'effet hématotoxique sont les anthracyclines (Doxorubicine) et les sels de platine (Cisplatine), ces médicaments sont métabolisés par le cytochrome P450 (système de détoxification et de métabolisme cellulaire des xénobiotiques) pour donner des métabolites réactifs (**Chang P., et al, 1996**).

Une fois les médicaments ont été métabolisés, ils vont réagir avec les protéines et les lipides membranaires causant une peroxydation lipidique et une nécrose tissulaire hématopoïétique. Ces toxicités sont observées lorsque les doses chimiothérapeutiques sont élevées (**Fillastre JP. Et al, 1986**).

Notre travail est consacré à étudier (statistiquement) l'effet toxique du Cisplatine et de la Doxorubicine sur les cellules sanguines, particulièrement sur le nombre des érythrocytes, le nombre des leucocytes, le taux d'hémoglobine et le nombre des plaquettes.

➤ En faisant la première comparaison qui consiste à voir l'effet hématotoxique de chaque médicament anticancéreux à part, les résultats montre d'infimes variations statistiquement insignifiantes des quatre paramètres hématologiques, cette non signification de ces variations peut s'expliquer par la non homogénéité des patients formant les deux groupes. En effet, les cancéreux de cette étude ont différents types de cancer, la leucémie par exemple peut provoquer une hyperleucocytose (**Stirnemann J., et al, 2006**) pouvant influencer négativement nos résultats, de cette façon, au lieu d'observer une leucopénie suite au traitement par la Doxorubicine ou par le Cisplatine, on n'a observé aucun changement du nombre des leucocytes. En plus, l'hyperleucocytose peut être causée par un stress physique (**Van Himschoot K., et al, 1974**) ou suite à une inflammation ou infection (**Haddada H., et al, 2009**) précédant le traitement cytotoxique.

Par ailleurs, les patients formants les deux groupes d'études sont à différents stades de leurs cancers, ce qui rend leurs formules sanguines différentes et non homogènes, dans le cas des métastases, les valeurs des trois lignées cellulaires sanguines sont effondrées ce qui n'est pas le cas des patients ayant un cancer à un stade plus précoce (**Denis M. 1996**).

Ce qui peut argumenter la non signification des résultats est bien la différence et la non homogénéité des formules pré-chimiothérapeutiques. En effet, il existe des patients présentant une anémie avant même de commencer la chimiothérapie causée ou non par le cancer lui-même (**Ben Abdesslem L., et al, 2011**).

On ajoute à nos arguments le fait que ces patients suivent différents protocoles thérapeutiques qui diffèrent d'un organe à un autre et d'un type de cancer à un autre. L'exemple d'un protocole commençant par la chimiothérapie suivie d'une chirurgie d'ablation de la tumeur, suivie encore une fois par une deuxième chimiothérapie fournira aux cellules sanguines l'occasion de régénérer (**Gougnaud L., et al, 2011**).

Cet espace plus ou moins long entre les différentes cures chimiques (administrations des doses) peut aussi être occasionné par des ruptures de médicaments anticancéreux ce qui donnera le temps aux cellules leucocytaires, érythrocytaires et thrombocytaires de se régénérer.

➤ Lors d'une deuxième comparaison entre l'effet hématotoxique de la doxorubicine et celui du Cisplatine, on observe que l'effet toxique du Cisplatine est plus ou moins élevé que celui de la Doxorubicine.

En effet, l'anémie est l'essentielle toxicité induite par les agents cytotoxiques essentiellement par leur effet myélosuppresseur mais aussi par une destruction directe des hématies (**Cazzola M. 2000**). La différence de l'effet hématotoxique peut trouver l'explication dans ce qui suit : le Cisplatine par son effet toxique sur les tubules rénaux, lieu de production de l'érythropoïétine (L'érythropoïétine est une hormone glycopeptidique produite essentiellement par le rein, elle est responsable de la régulation de l'érythropoïèse et de la production des érythrocytes), diminue sa production et induit une anémie (**Horiguchi H., et al, 2006**). Dans une étude rétrospective chez 616 patients, le Cisplatine et la Doxorubicine sont les cytotoxiques les plus significativement associés aux transfusions pour anémie (**Skillings JR., et al, 1999**).

Par ailleurs, une leucopénie est aussi observée suite au deux traitements cytotoxiques et elle est plus importante suite au traitement par la Doxorubicine. Ce déficit en leucocyte peut engendrer un risque infectieux immédiat qui dépend de sa profondeur et de sa durée. Ainsi selon l'approche thérapeutique utilisée sera variable selon la fréquence et le niveau de neutropénie induite (**Gomez H., et al, 1998**).

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

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 L., Yates J., 2000**).

De plus, l'utilisation d'agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) assure une augmentation du taux de l'hémoglobine et le nombre d'érythrocytes et son principal bénéfice est d'éviter les transfusions (**Glapsy JA., 2009**). En effet, le traitement par les ASE réduit le recours aux transfusions de 50 % chez les patients qui présentent une anémie chimio-induite (**Jelkmann, 2007**). Ceci peut expliquer la légère augmentation de l'hémoglobine observée chez les patients traités par la Doxorubicine probablement traités par des ASE contrairement aux patients traités par le Cisplatine qui peuvent ne pas l'être.

D'une autre part, l'augmentation du nombre des plaquettes par l'adjonction des culots plaquettaires est autorisée afin de raccourcir la durée de la thrombopénie pour éviter les hémorragies (**Eckardt KU., Kurtz A. 2005**). Cette raison peut bien expliquer la légère augmentation des plaquettes sanguines chez les patients traités par la Doxorubicine contrairement aux patients traités par le Cisplatine, auquel une adjonction des culots plaquettaires n'a pas été effectuée.

Conclusion et perspectives

L'hématotoxicité est l'une des effets secondaires de la chimiothérapie élucidée par des variations déficitaires dans la formule sanguine (globules rouges, globules blancs, plaquettes, et hémoglobine).

Ce travail s'est proposé de faire une étude descriptive et analytique des données des hémogrammes recueillis auprès des malades cancéreux traités par deux médicaments anticancéreux, la doxorubicine et le cisplatine.

Il ressort clairement de notre étude qu'il existe de légères variations des quatre paramètres pris en considération (érythrocytes, hémoglobine, leucocytes et thrombocytes) après le traitement anticancéreux, ces variations sont malheureusement non significatives.

D'après ces résultats on ne peut pas dire que la doxorubicine et le cisplatine ne présentent pas une hématotoxicité, ce qui a été prouvée par plusieurs études expérimentales et cliniques fondées, mais nous relient ce manque de preuve d'hématotoxicité au manque d'homogénéité chez les patients traités, cette dernière concerne le type de cancer, son stade d'évolution, l'âge, le protocole chimiothérapeutique, etc.

Notre étude statistiquement non fiable, mérite d'être développée et des recherches supplémentaires peuvent être envisagées, à savoir :

- Réaliser une étude statistique sur un échantillon plus large formés de patients ayant le même type de cancer au même stade d'évolution et présentant des formules pré-thérapeutiques homogènes afin d'éviter la non signification des résultats.
- Effectuer une étude expérimental sur l'effet de la modification de la forme médicamenteuse de l'anticancéreux sur les paramètres hématologiques (anticancéreux emprisonnés dans des liposomes pour une libération prolongéeet moins toxique).
- Tester, dans une étude expérimentale, l'effet protecteur de certaines plantes médicinales, reconnues pour leur effet bénéfique sur l'hématopoïèse, contre l'hématotoxicité induite par le traitement chimique du cancer.
- Etudier la relation entre le type, la dose du médicament anticancéreux et l'hématotoxicité afin de comprendre l'effet de la chimiothérapie sur les différents types d'organes.

Références bibliographiques

A

Antonin Schmitt. Détermination des caractéristiques des patients impliquées dans les toxicités hématologiques consécutives à l'administration de médicaments anticancéreux:apport de la méthodologie de pharmacocinétique/pharmacodynamique de population. Sciences de la vie et de la santé- Pharmacologie. Toulouse l'Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2010, p.186.

Arnold JA., Nakamura CG., 2008. La chimiothérapie considération pour les hygiénistes dentaires. *Bulletin du cancer*, 42: 241-248.

B

Balducci L, Yates J., 2000. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology Williston Park*, 14: 17-22.

Ben Abdesslem L., Bereder I., Biron P., 2011. Anémie et cancer. *Journal soins oncologiques se support*, 13: 323-332.

Bergera P., 2006. Cancérologie clinique onco-hématologie, rapport de stage, Faculté de médecine de Strasbourg, 44-53.

Bessis D., Guillot B., Dereure O., 2008. Effets cutanéomuqueux indésirables des chimiothérapies anti tumorales.*Oxford University Press*, 17 : 286-299.

Brosslin P. et El Yamani M.,2006. Cancer et environnement. *Journal of Pathologie*, 10 : 638-644.

Broud J. et al, Avoir un cancer après 70ans.*Ligue national contre le cancer*, Paris, 19-24, 2009.

Bouet F. et Genetet N., 2003. Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaire du cancer. *Médecine sciences*, 12 : 43-53.

Bouchard L., Ayoub J., 2005. Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie, Fondation québécoise du cancer, Canada, p.51.

Bouchbika Z., Quero L., Kouto H., 2008. Chimiothérapie adjuvante suivie d'une chimio-radiothérapie conformationnelle dans les cancers de l'estomac. *O. R. A Cancer/Radiothérapie*, 12 : 775-780.

C

Chaisemartin L., Lorient MA., 2005. Pharmacogénétique des médicaments anticancéreux. *Revue pathologie-biologie*, 53: 116-124.

Chang P., Riggs CE., Sheerer MT., et al, 1996. Combinaison chimiothérapie avec l'adriamycine. *Journal Clinique ET pharmaceutique*, 20: 611-616.

Cazzola M., 2000. Mécanismes de l'anémie chez le patient atteint de malignité: implications pour l'utilisation clinique de l'érythropoïétine recombinante humaine. *Revue Oncol*, 1: 11-16.

Catherine Lauzon. Étude des mécanismes de toxicité induite par l'adriamycine et la sensibilisation des cellules cancéreuses par le choc thermique. Chimie. MONTREAL : UNIVERSITÉ DU QUÉBEC, 2008, p.124.

Cosima Donatello. La toxicité cardiaque des anthracyclines dans le traitement des tumeurs de l'enfant. Médecine. GENEVE : l'Université de Genève, 2002, p.137

Costes V. et Guyétant S.,2005. Histoire naturelle du cancer. *Bull of cancer*, 21 : 9-11.

Christophe V., Corbeil M., Ser V., 2003. Évaluation des supports écrits sur la compréhension des informations médicales en oncologie. Exemple de la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein, *AnnalePharma Fr*, 4 : 161-168.

Crevoisier R., 2010. Cancérogénèse- développement tumoral-classifications, version abrégée, Département de Radiothérapie et Centre Eugene Marquis, 16-71.

D

David Guay. Études sur les fonctions de la protéine YB-1 dans le mécanisme de résistance à la doxorubicine. Médecine. MONTREAL : UNIVERSITÉ LAVAL QUÉBEC, 2008, p.230.

Delisle F., Devauchelle P., Soyer C., 2011. Chimiothérapie anticancéreuse. EMC – Vétérinaire, 5 :1-9.

Denis M., Truchaud A., Lustenberger P.,1996. Détection de métastases de tumeurs solides dans la circulation sanguine par PCR. *Revue générale et analyses prospectives*, 11 :361-371.

Durand P., Madelaine I., Scotté F., 2009. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer*, 96 :951-960.

E

Eckardt KU., Kurtz A., 2005. Régulation of érythropoïétine production. *Européen Journal Clinique*, 3: 13-9.

Emile C., 2007. Numération-formule sanguine [NFS]. *Vocation sage-femme*, 57 : 29-30, 2007.

F

Facon T., 1997. Traitement conventionnel du myélome multiple. *Journal hématologie*, 3 : 245-255.

Faure S., 2010. Anticancéreux cytotoxiques. *Actualités pharmaceutique*, 497 :51-54.

Fayette J., Blaya JY., 2006. Thérapies ciblées et immun modulation dans les tumeurs solides. *Bull cancers*, 15 :297-302.

Feenstra J., Diederick E., Grobbee, 1999. Drug-Induced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 33: 1152–1162.

Fillastre P., Morin P., Godin M., Josse S., 1986. Complications rénales de la chimiothérapie anticancéreuse. *Pathologie et Bio*, 34 : 1013-1028.

Follezou JY., Pouillart P. Chimiothérapie anticancéreuse. Edition Dion, Paris, 1980, P. 202.

G

Gharbi O., Hadj B., Hassen S. Kaabia N., 2008. Neutropénie fébrile chimio-induites: profil clinique, microbiologique et thérapeutique. *Pathologie ET Biologie*, 56: 154-157.

Glapsy JA., 2009. Erythropinae in cancer patients. *R. Oncologie*, 60: 181- 92.

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.

Gougnord T., Charlier C., Polmteux G., 2000. Surveillance thérapeutique des traitements anticancéreux. *Immun annal Biol*, 15 : 258-261.

H

Haddad H., Thomas L., Floquet A., Guyon F., Belhomme S., Chemin A., Caron J., Dejean C., Kantor G., Richaud P., 2009. Tomothérapie hélicoïdale étendue et chimiothérapie concomitante pour un cancer du col de l'utérus : paramètres dosimétriques et toxicité hématologique. *Communications orales / Cancer/Radiothérapie*, 13 :634–643.

Hamel C., Pharm B., 2011. Le traitement des urgences oncologiques-Neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumoral, diarrhée et vomissements réfractaires. *Pharmactuel*, 44 : 190-203.

Helfre S., 2000. Radiothérapie et chimiothérapie des métastases cérébrales. *Neurochirurgie*, 45 : p. 382.

Horde P., 2013. Alimentation et cancer. *Santé médecine*, 1 :10-138.

Horiguchi H., Oguma E., Kayama F., 2006. Cadmium and cisplatin damage erythropoietin-producing proximal renal tubular cells. *Archive Toxicol*, 80: 680-86.

H.Theml, H. Diem, T. Harerlach, 2009. Atlas de poche d'hématologie, Médecine Sciences Flammarion, Caen France, p.197.

I

IsnardBagnis C., Moulin B., Launay-Vacher V., et al, 2008. Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie & Thérapeutique*, 1 : 101–114.

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.

Janssen J., 2012. Quatre grands types de cancer. *Savoir pour mieux agir*, 416 : 382-5171.

Jelkmann, 2007. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *EuropéenJournalHémato* 3: 183-205.

L

Lahouel M. Etude de la toxicité hématologique et rénale de deux médicaments anticancéreux, la Doxorubicine et le CCNU chez le rat. Thèse Doctorat de toxicologie, Rouen (France), 1985.

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.

Lahouel M., Boulkour S., Segueni N., Fillastre JP., 2004. Effet protecteur des flavonoïdes contre la toxicité de la vinblastine, du cyclophosphamide et du paracétamol par inhibition de la peroxydation lipidique et augmentation du glutathion hépatique. *Pathologie Biologie*, 52: 314–322.

Laurence Fourier. Mécanisme d'action de la drogue anticancéreuse cis-dichlorodiammineplatine : étude de l'interaction entre les protéines de réplication des mésappariement et l'ADN platiné. Aspect Moléculaire et Cellulaire en Biologie. L'amphithéâtre Charles Sadron, CNRS d'Orléans : l'université d'ORLÉANS, 2003,208.

Larrouturou B., 2003. Le cancer. *CNR (centre nationale de la recherche scientifique)*, 36 : 1154-1160.

Laurence Zitvogel, Immunogénicité de la mort cellulaire induite par les chimiothérapies anti-cancéreuses, *Immunologie*, université Paris XI, 2011, 6-53.

Lavelle F., 2002. Chimiothérapie des cancers : nouvelles cibles, nouveaux agents anticancéreux. *Annales Pharmaceutique Françaises*, 60 : 237-245.

Lebret T., Méjean A., 2008. Les métastases des cancers urothéliques : place de la chimiothérapie, *progrès en urologie*, 7 : 261-276.

M

Marcotte J. et Ouimet R., 2008. Le cancer, Société canadienne du cancer, Québec, 4-8.

Marie JP., Marzac C., Legrand O., 2004. Mécanismes de résistance aux agents cytostatiques. *EMC-Hématologie*, 1: 59–68.

Menotti G., Menna P., Salvatorelli E., 2004., Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardio toxicity, *Pharmacol Rev*, 56: p.185–229.

Michaud M., Martin I., Sukkuwala A., 2011. Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice. *Science Inserm*, 334:1573-1577.

M. Rath, Avancée de la recherche cellulaire dans la lutte contre le cancer, Responsabilité pour un monde sain, France, 2002,1-19.

O

Oger N., 2011.quelles sont les causes du cancer. *Agriculture biologique*, 31 : 92-847.

P

Penault F., Etessami A., Bourhis J., 2002. Principales utilisations thérapeutiques des anticorps monoclonaux en cancérologie. *R. Cancer /Radiothérapie*, 6 : 24-28.

R

Rabbani K., Narys Y., Fouad H., et al, 2011. Les cancers de l'intestin grêle au CHU de Marrakech aspects épidémiologiques, diagnostique et thérapeutiques. *Journal Africa cancer*, 4 : 84-88.

Ramé A., L'hématologie. *L'aide- soignant*, 84: 11-19.

Robert J., 2007. Les poisons du fuseau. *Journal Oncologie*, 9 :766-772.

R. Monier, M. Tubiana, A.J. Valleron. 2007. les causes du cancer. *Version abrégée, Académie nationale de médecine*, Paris, 49-275.

S

Simon A., 2003. Cancer et fatigue. *Médecine palliative*, 2 : 14-22.

Skillings JR., Rogers MI., Nabholtz JM., et al, 1999. Epidemiology of red cell transfusion in cancer chemotherapy. *Cancer Prev Control* 3: 207-12.

Socie G., Ferry C., Mary J-Y., 2005. Aplasie médullaire acquises. *EMC-Hématologie*, 2:113-131.

Stirnemann J., Macaquarre E., Aras N., Rouaghe S., Agranat P., Flexor G., Fain O.2006.Hyperleucocytose leucémoïde due à une tumeur de vessie sécrétant du G-CSF, *La Revue de médecine interne*,27 : 336–418.

T

TestartD., Paillet, Girard P., You GilleFereyer B., et al, 2007. Contribution of modelling chemotherapy-induced hematological toxicity for clinical practice. *Revue oncology/Hematology*, 63: 1-11.

V

Vacher VL., Bagnis CI., Janus N., 2008. Chimiothérapie et toxicité rénale. *Journal Oncologie*, 95 : 96-103.

Van Himschoot K., Liesse M., Mertens C., Lauwers P.,1974. Caractéristiques psychologiques et réactions physiologiques au stress de sujets normaux et cancéreux. *J. Oncologie*,18 : 75-87.

Vaubourdalle M., 2007. Biochimie et hématologie.*Hématologie clinique*, Paris, 878-965, 2007.

Y

Yves Blay J., 2001. Traitements non chirurgicaux des tumeurs des os : chimiothérapie et radiothérapie. *EMC - Appareil locomoteur*, 7 :1-7.

Tableau 1 : Les valeurs des patients traités par le Cisplatine après la troisième cure.

	GR10 ⁶ /mm ³		GB 10 ⁶ /mm ³		HB g/dl		PLAQ 10 ³ /μl	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Patient 1	4.3	4.61	5.8	5.4	10.8	13.7	308	210
Patient 2	4.95	4.1	11.7	8.63	11.5	9.7	324	210
Patient 3	4.17	3.8	5.4	4.5	12.4	11.2	286	333
Patient 4	9.5	6.8	20.8	8.8	12.4	10.8	98	264
Patient 5	4.34	9.2	10.7	4.63	10.6	6.6	488	147
Patient 6	2.2	4.69	6.8	2.3	9.2	10.9	586	273
Patient 7	3.2	2.5	4.9	3.7	12.8	13.6	118	396
Patient 8	2.83	2.7	10.3	7.6	7.6	6.8	125	190
Patient 9	4.8	3.57	7.1	4	14	9.7	60	246
Patient 10	4.4	4.32	9.7	10.1	10.1	11.7	563	331

Tableau 2 : Les valeurs des patients traités par la Doxorubicine après la troisième cure.

	GR10 ⁶ /mm ³		GB 10 ⁶ /mm ³		HB g/dl		PLAQ 10 ³ /μl	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Patient 1	2.66	2.81	3.4	10.4	7.6	7.5	237	577
Patient 2	5.16	4.74	11.61	11.88	9.5	12.1	306	327
Patient 3	4.86	3.99	4.98	2.8	13.9	12.2	192	229
Patient 4	4.9	4.1	5.5	6.8	13.5	12.5	233	371
Patient 5	3.69	2.82	7.98	4.4	9.7	7.4	468	278
Patient 6	4.67	5.12	3.4	5	15.1	13.2	255	161
Patient 7	4.46	6.26	17.8	5.1	11.1	14.3	477	340
Patient 8	6.8	6.9	9.3	10.2	10.7	11.9	229	337
Patient 9	4.3	4.1	5.5	6.8	13.5	12.5	223	135
Patient 10	4.53	4.72	7.52	5.6	12.8	13.4	313	255

Annexe

Abstract

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. Haematotoxicity is one of these major side effects.

For a better understanding of the haematotoxicity provoked by cancer treatments, namely doxorubicine and cisplatin; we have on the one hand realised comparisons of four haematological parameter variations (erythrocytes, hemoglobin, leucocytes and thrombocytes) before and after the treatment of cancer patients by means of doxorubicine and cisplatin respectively. The results showed minimal variations which were not very indicative.

Then we have, on the other hand, compared the haematotoxic side effect of doxorubicine with that of cisplatin, where we observed that leucocytes were more affected by the doxorubicine treatment; whereas the blood platelets were the most affected by the cisplatin treatment.

The two evaluations revealed non-significant variations.

Keywords: Cancer, Chemotherapy, Haematotoxicity, Doxorubicine, Cisplatin.

Résumé

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'hématotoxicité est l'une de ces effets majeurs.

Dans un contexte d'une meilleure compréhension de l'effet hématotoxique des anticancéreux doxorubicine et cisplatine, nous avons dans un premier lieu réalisé des comparaisons des variations de quatre paramètres hématologique (érythrocytes, hémoglobine, leucocytes et thrombocytes) avant et après le traitement des cancéreux par la Doxorubicine d'une part et par le Cisplatine d'une autre part. Le résultat a montré des variations minimales qui ne sont pas significatives.

Dans une deuxième partie où on a comparé l'effet hématotoxique de la doxorubicine avec celui du cisplatine, les leucocytes ont été affectés beaucoup plus par le traitement par la doxorubicine tandis que les plaquettes sanguines ont été affectées le plus par le traitement par le cisplatine.

Nos deux comparaisons ont révélé des variations non significatives.

Mots clés : cancer, chimiothérapie, hématotoxicité, doxorubicine, cisplatine.

ملخص

ان النهج العلاجي لمرض السرطان يرتكز أساسا على العلاج الكيميائي الذي يشتمل على ادوية مضادة للسرطان تؤثر خصوصا على الخلايا الورمية التي تتميز بقدرة تكاثرية فائقة. غير ان هذه الأدوية تسبب آثار جانبية سامة تكون في غالب الأحيان حادة و مزمنة, التسمم الدموي واحد من هذه الآثار الرئيسية.

و من اجل الفهم الأفضل للتأثير السلبي على الخلايا الدموية للأدوية المضادة للسرطان كالدوكسوروبسين و السيسبلاتين، انجزنا مقارنات للتغيرات في أربعة معلمات (الكريات الحمراء والهيموغلوبين، الكريات البيضاء و الصفائح الدموية) قبل وبعد العلاج الكيميائي لمرضى السرطان بالدوكسوروبسين من ناحية وبالسيسبلاتين من ناحية أخرى. وأظهرت نتائج المقارنات تغيرات طفيفة ليست لها دلالة احصائية.

من جهة ثانية، قمنا بمقارنة اثرالدوكسوروبسين على الخلايا الدموية مع أثر السيسبلاتين، و لاحظنا ان الكريات البيضاء قد تأثرت كثيرا بالمعالجة بالدوكسوروبسين بينما الصفائح الدموية قد تأثرت من جراء المعالجة بالسيسبلاتين.

لقد كشفت المقارنات المدروسة عن تباينات واختلافات غير كبيرة.

الكلمات المفتاحية: السرطان،العلاج الكيميائي، التسمم الدموي ، الدوكسوروبسين ، السيسبلاتين