

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de JIJEL
Faculté des Sciences
Département de Biochimie et de microbiologie



BC. 14 / 08

22/2

MEMOIRE

De fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme d'Etudes Supérieures en Biochimie

Thème

Anticancéreux et héмато-toxicité



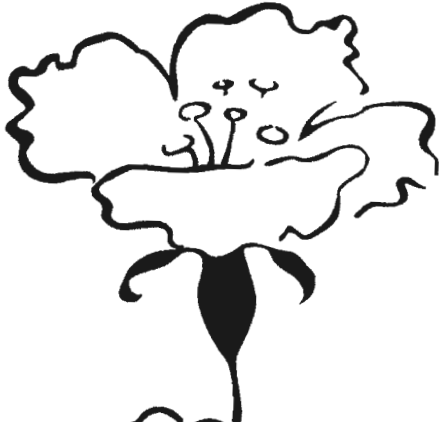
Encadreur : Mm Boutelba Nadia

Examineur : Mr Aliane Mohammed

Réalisé par
Bouzit imane
Bennane Khadidja
Benelmejdoub Rima



Promotion 2008



Dédicace

Nous dédions ce travail

A nos chers parents

*A qui nous ne saurions jamais exprimer tous nos
reconnaissances Qu'ils trouvent dans ce modeste travail,
l'accomplissement de tous leurs vœux,*

A nos frères et nos sœurs.

A toutes nos familles.

A tous nos amis et nos camarades de promotion.

*A tous ceux qui nous ont aidés quand à l'élaboration de ce
travail.*

Khadija, Rima et Imane

Remerciements

Nous remercions DIEU qui nous a donné le courage et la volonté d'avoir réussi dans nos études.

Notre encadreur Madame Nadia Boutelba, d'avoir accepté d'encadrer ce travail jusqu'à son aboutissement et pour ses conseils, ses encouragements et ses connaissances.

Nous remercions très sincèrement Monsieur Aliane Mohammed, d'avoir accepté d'examiner et juger ce modeste travail.

Un grand remerciement va à Madame Bouaouiche Fatma-zohra pour l'aide et les conseils précieux durant l'accomplissement de ce travail.

Nos remerciements vont aux personnels de l'école paramédicale de la wilaya de Jijel, plus particulièrement Mesdames Nasifa, Assia.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

En fin, nous tenons à remercier toutes personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

| | |
|---|----------|
| Introduction..... | 1 |
| Chapitre I : Généralités sur le sang | |
| I.1 Le sang..... | 2 |
| I.1.1. Définition..... | 2 |
| I.1.2 Composition du sang..... | 2 |
| I.1.2.1. Le plasma..... | 2 |
| I.1.2.2. Les éléments figurés du sang..... | 2 |
| a. Les globules rouges..... | 2 |
| b. Les globules blancs..... | 2 |
| b.1. Les polynucléaires | 2 |
| b.2. Les monocytes | 4 |
| b.3. Les lymphocytes..... | 4 |
| c. Les plaquettes..... | 4 |
| I.2. L'hématopoïèse..... | 5 |
| I.2.1. Définition..... | 5 |
| I.2.2. Siège de la production hématopoïétique..... | 5 |
| I.2.3. Stades de l'hématopoïèse..... | 5 |
| I.2.4. Facteurs de croissance hématopoïétique..... | 5 |
| I.3. L'hémogramme..... | 6 |
| I.3.1. Définition..... | 6 |
| I.3.2. Anomalies de l'hémogramme..... | 6 |
| I.3.2.1. Principales anomalies des globules rouges..... | 6 |
| a. Anémie..... | 6 |
| a.1 . Microcytose..... | 6 |
| a.2. Macrocytose | 7 |
| a. 3. Hypochromie..... | 7 |
| b . Polyglobie..... | 8 |
| I.3.2.2 Principales anomalies des globules blancs..... | 8 |

| | |
|---|---|
| a. Leucopénie..... | 8 |
| b . Hyperleucocytose..... | 8 |
| c . Agranulocytose..... | 9 |
| I.3.2.3 Principales anomalies des plaquettes..... | 9 |
| a. Thrombopénie..... | 9 |
| b . Hyperplaquettose..... | 9 |

Chapitre II : Cancer

| | |
|--|----|
| II.1 Généralités..... | 10 |
| II.2 Définition..... | 10 |
| II.3 Causes de cancer..... | 10 |
| II.4 Caractères de la cellule cancéreuse..... | 10 |
| • Métabolisme de la cellule cancéreuse..... | 11 |
| II.5 Evolution du cancer..... | 12 |
| II.5.1 Initiation..... | 12 |
| II.5.2 Promotion..... | 12 |
| II.5.3 Progression..... | 12 |
| • Processus métastatique..... | 13 |
| ➤ Acquisition de la fonction métastatique..... | 13 |
| ➤ Fixation sur l'endothélium d'un nouvel organe..... | 14 |
| ➤ Implantation d'une cellule métastatique..... | 14 |
| II.6 Différents types du cancer..... | 15 |
| II.6.1 Carcinomes..... | 15 |
| II.6.2 Sarcomes..... | 15 |
| II.6.3 Leucémies..... | 15 |
| II.6.4 Lymphome..... | 15 |
| II.7 Formes de traitement..... | 16 |
| II.7.1 Traitements locaux..... | 16 |
| II.7.2 Traitements systémique..... | 16 |

III : Chimiothérapie

| | |
|----------------------|----|
| III.1.Histoire | 17 |
|----------------------|----|

| | |
|--|----|
| III.2.Définition | 17 |
| III.3. Place de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique..... | 17 |
| III.4. Polychimiothérapie..... | 18 |
| III.5. Classification des médicaments chimiothérapeutiques..... | 18 |
| III.5.1. En fonction de la cinétique cellulaire..... | 18 |
| III.5.2. En fonction de mode d'action cellulaire | 19 |
| III.5.2.1. Agents alkylants | 20 |
| a. Dérivés de la moutard à l'azote | 21 |
| a.1. Cyclophosphamide..... | 21 |
| a.2. Ifosfamide..... | 21 |
| b. Nitrosurées | 21 |
| b.1. CCNU..... | 21 |
| b.2. BCNU..... | 22 |
| III.5.2.2. Antimétabolites | 22 |
| a .Antifoliques..... | 23 |
| a .1. Méthotrexate | 23 |
| a.2. Raltitrexed..... | 23 |
| b .Antipyrimidiques..... | 24 |
| b.1.Cytarabine..... | 24 |
| b.2. Hydroxyurée..... | 24 |
| III.5.2.3. Agents intercalants. | 25 |
| a.Doxorubicine..... | 25 |
| b.Epiadriamycine..... | 26 |
| III.5.2.4. Poisons du fuseau mitotique..... | 26 |
| a.Alcaloïdes..... | 26 |
| a.1. Vinblastine | 26 |
| a.2.Vincristine | 27 |
| b . Taxanes..... | 27 |
| b.1. Paclitaxel..... | 27 |
| b.2. Docétaxel | 27 |

| | |
|---|-----------|
| III.6. Problèmes de la chimiothérapie..... | 28 |
| III.6.1. Résistance aux médicaments anticancéreux | 28 |
| III.6.2. Toxicité des médicaments anticancéreux | 28 |
| III.6.2.1. Toxicité aiguë | 28 |
| III.6.2.2. Toxicité chronique | 29 |
| Chapitre IV : Hématotoxicité | |
| IV.1. Définition..... | 30 |
| IV.2. Classification des médicaments cytotoxiques selon la hématotoxicité..... | 30 |
| IV.3.Expression biologique..... | 30 |
| IV.3.1. Toxicité médullaire aiguë..... | 30 |
| IV.3.2. Autres conséquences hématologiques..... | 31 |
| IV.3.2.1. Sur la lignée érythrocytaire..... | 31 |
| a.Anémie..... | 31 |
| b.Hémolyse..... | 31 |
| IV.3.2.2. Sur la lignée leucocytaire..... | 32 |
| a.Leucopénie..... | 32 |
| a.1. Leuconeutropénie..... | 32 |
| a .2. Eosinophilie..... | 32 |
| a.3. Lymphopénie et immunosuppression..... | 32 |
| IV.3.2.3. Sur la lignée plaquettaire..... | 33 |
| a.Thrombopénie..... | 33 |
| b. Hyperplaquettose..... | 33 |
| c. Anomalies de l'hémostase..... | 33 |
| IV.4. Principaux principes actifs responsables de désordres hématologiques..... | 34 |
| IV.5. Travaux effectués sur l'hématotoxicité des anticancéreux..... | 34 |
| Conclusion..... | 36 |

LISTE DES FIGURES

| FIGURES | PAGES |
|--|-------|
| Figure 1 : Globules rouges..... | 2 |
| Figure 2 : Polynucléaire neutrophile..... | 3 |
| Figure 3 : Polynucléaire éosinophile..... | 3 |
| Figure 4 : Polynucléaire basophile..... | 3 |
| Figure 5 : Monocyte..... | 4 |
| Figure 6 : Lymphocytes..... | 4 |
| Figure 7 : Plaquettes..... | 5 |
| Figure 8 : Microcytose..... | 7 |
| Figure 9 : Macrocytose..... | 7 |
| Figure 10 : Hypochromie..... | 7 |
| Figure 11 : Polyglobie..... | 8 |
| Figure 12 : Hyperleucocytose..... | 8 |
| Figure 13 : Schéma représentant les étapes du cancer..... | 13 |
| Figure 14 : Schéma représentant les différentes étapes de métastase..... | 14 |
| Figure 15 : Schéma représentant l'action des anticancéreux sur les phases de cycle cellulaire...19 | 19 |
| Figure 16 : Classification des anticancéreux selon leur mode d'action cellulaire..... | 20 |
| Figure 17 : Schéma représentant le mécanisme d'action des agents alkylants..... | 20 |
| Figure 18 : Structure chimique de Cyclophosphamide..... | 21 |
| Figure 19 : Structure chimique de l'ifosfamide..... | 21 |
| Figure 20 : Structure chimique de Belustine..... | 22 |
| Figure 21 : Structure chimique de Carmustine..... | 22 |
| Figure 22 : Schéma représentant le mécanisme d'action des antimétabolites..... | 23 |
| Figure 23 : Structure chimique de l'acide folinique et de Méthotrexate..... | 23 |
| Figure 24 : Structure chimique de Tomudex..... | 24 |
| Figure 25 : Structure chimique de la cytarabine..... | 24 |
| Figure 26 : Structure chimique de l'hydroxyurée..... | 24 |
| Figure 27 : Schéma représentant le mécanisme d'action des agents intercalants..... | 25 |
| Figure 28 : Structure chimique de la Doxorubicine..... | 25 |
| Figure 29 : Schéma représentant le mécanisme d'action des poisons du fuseau..... | 26 |
| Figure 30 : Structure chimique de la Vinblastine..... | 26 |
| Figure 31 : Structure chimique de la Vincristine..... | 27 |
| Figure 32 : Structure chimique de Paclitaxel..... | 27 |
| Figure 33 : Structure de Docétaxel..... | 28 |

LISTE DES TABLEAUX

| TABLEAUX | PAGES |
|---|-------|
| Tableau 1 : Classification des médicaments cytotoxiques selon la toxicité hématologique | 30 |
| Tableau 2 : Principaux principes actifs responsables de désordres hématologiques..... | 34 |



Liste des abréviations

M CSF: monocyte stem cell factor

G MCSF: granulocyte monocyte – stem cell factor

G SCF: granulocyte – stem cell factor

G6PD : glucose 6 phosphate *dés*hydrogénase .

g /dl : gramme par décilitre

g/l : gramme par litre

μ l : microlitre

fl : femtolitre

μ m : micromètre

mg/m² : milligramme par mètre carré

Glossaire

- 1- Adénocarcinomes : carcinome glandulaire.
- 2- Aménorrhée : absence de flux menstruel
- 3- Anaplasie : tumeur, le plus souvent maligne dont les cellules, non différenciées, n'ont aucun aspect qui permette de leur assigner une origine.
- 4- Aneuploïdie : état d'une cellule ou d'un individu dont le lot chromosomique est caractérisé par la perte d'un ou plusieurs chromosomes entiers.
- 5- Angiogenèse : développement de vaisseaux capillaires à partir de capillaires préexistants.
- 6- Carcinomatose : diffusion d'un cancer à l'ensemble de l'organisme.
- 7- Caustique : médicament utilisé localement sur la peau ou sur la muqueuse en vue de sa destruction
- 8- Choriocarcinome : tumeur maligne rare qui se développe dans l'utérus à partir du placenta, après une grossesse, ou chez l'homme, dans le testicule.
- 9- Dyspnée : difficulté ou gêne de la respiration.
- 10-Epithéliomas basocellulaire : tumeur maligne développée à partir des cellules Basales
- 11- Homéostasie : processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur entre les limites des valeurs normales.
- 12-Léiomyosarcome : sarcome du tissu musculaire lisse, se développe chez l'adulte notamment dans l'utérus, le tube digestif et la peau.
- 13- Métaplasie : modification pathologique d'un tissu en un autre tissu de structure et de fonction différentes.
- 14-Néphroblastome : tumeur maligne du rein développée aux dépens du tissu rénal embryonnaire
- 15- Pathognomonique : se dit d'un symptôme ou d'un signe spécifique d'une maladie.
- 16-Rhabdomyosarcome : sarcome du tissu musculaire strié.

Introduction

Introduction

Le cancer n'est pas une maladie nouvelle, elle est aussi ancienne que l'humanité, en effet, on a trouvé des traces de cancers dans les momies égyptiennes.

La fréquence des cancers est en augmentation dans tous les pays développés, la mortalité par cancer n'étant dépassée que par celle liée aux affections cardiovasculaires. Cette augmentation est en partie liée à l'allongement de la durée moyenne de vie dans les pays où le niveau sanitaire moyen le permet (Schveitzer., 1998).

La chimiothérapie constitue le traitement médicamenteux du cancer. Cette thérapeutique qui connaît des progrès de plus en plus marqués, utilise des substances cytotoxiques qui grâce à elles, des résultats très encourageants ont été déjà obtenus dans le traitement du cancer (Yaker., 1985).

L'objectif de la chimiothérapie est d'obtenir une concentration suffisante de la substance cytotoxique dans la tumeur pendant une durée qui permet une efficacité maximale, c'est à dire la destruction du plus grand nombre possible de cellules tumorales et la sauvegarde du maximum de cellules normales, ces médicaments anticancéreux n'agissent malheureusement pas uniquement sur les cellules tumorales. Ils sont également toxiques pour les cellules normales à renouvellement rapide telles les cellules sanguines et digestives, et pour certains organes.

Notre travail permet de mieux connaître l'évolution du cancer dans l'organisme, son traitement par les médicaments anticancéreux et la toxicité hématologique de ces médicaments.

Chapitre I

Généralités sur le

sang

I.1. Le sang

I.1.1. Définition

Le sang est un élément vivant, liquide, circulant dans le système circulatoire et irriguant tous les tissus de l'organisme, aux quels, il apporte les substances nutritives et l'oxygène nécessaires au métabolisme et dont il recueille les déchets pour les emporter vers les organes qui les éliminent (reins, poumons... etc.) (Domart & Boumouf., 1990), il est légèrement alcalin avec un pH de 7,35(Gounelle & Loraux., 1991).

I.1.2. Composition du sang

I.1.2.1. Le plasma

Le plasma est un liquide ambré, de viscosité et d'acidité différente de l'eau pure. Il contient notamment des protéines, des éléments minéraux tels que le sodium (Na), le potassium (K), le chlore (Cl)...) mais, également des substances organiques telles que le glucose, des hormones, des enzymes, des acides aminés. Enfin, il renferme des résidus comme l'urée et la créatinine. Les protéines plasmatiques sont étudiées par électrophorèse ou immunoelectrophorèse: le plasma contient 45 g / l d'albumine, 30g / l de globine (α_1 , α_2 , β , δ) et 4g / l de fibrinogène (Gounelle & Loraux., 1991).

I.1.2.2. Les éléments figurés du sang

a. Les globules rouges

Les hématies ont l'aspect de disque de 7 μ m de diamètre, à profil biconcave. Ce sont des cellules dépourvues de noyau, qui ne contiennent plus que de l'eau, des sels minéraux, des enzymes, des substrats énergétiques (glucose) et surtout de l'hémoglobine (Hb) (Gounelle & Loraux., 1991). La fonction majeure des globules rouges est le transport de l'oxygène au niveau des capillaires tissulaires et le transport du CO₂ vers les alvéoles pulmonaires (Howard & Hamilton., 2004).

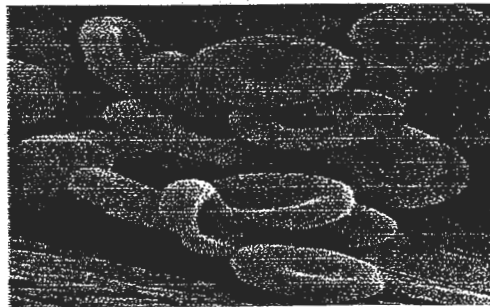


Figure 1 : Globules rouges
(Theml., 1985)

b. Les globules blancs

b.1. Les polynucléaires (granulocytes)

Les polynucléaires sont des cellules à un seul noyau, polylobé, d'un diamètre de 14 μ m environ. Ils sont encore appelés granulocytes ; en effet, après coloration au May-Grünwald-Giemsa, ils apparaissent parsemés de granulations (M.Piette & C.Piette., 1975). On distingue :

- Les polynucléaires neutrophiles dont les granulations sont nombreuses, fines, gris marron (Gounelle & Loraux., 1991). Ils jouent un rôle bactéricide essentiel (Zittoun & al., 1998).

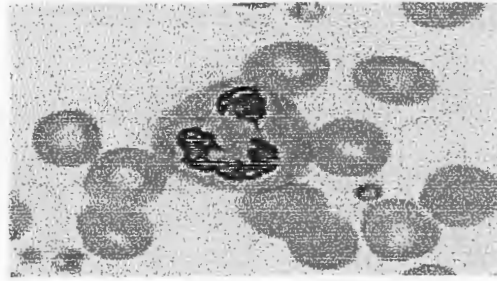


Figure 2 : Polynucléaire neutrophile
(Valensi., 2005)

- Les polynucléaires éosinophiles dont les granulations sont peu nombreuses, plus grosses, orangées (Bernard & al., 1980). Ils sont capables de chimiotactisme, de phagocytose, et jouent un rôle dans la destruction des parasites, et dans l'hypersensibilité immédiate (Colombat & al., 1991).

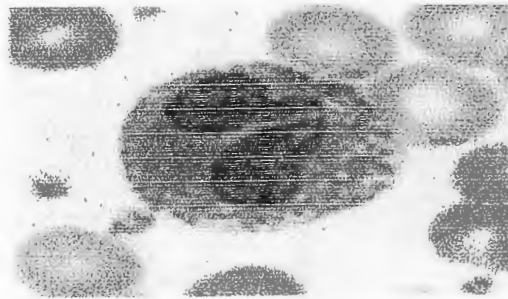


Figure 3 : Polynucléaire éosinophile
(Howard & Hamilton., 2005)

- Les polynucléaires basophiles; dont les granulations sont rares et grosses (Gounelle & Loraux., 1991). Ils sont responsables des phénomènes d'hypersensibilité immédiate provoquée par la dégranulation de ces cellules avec libération d'histamines et d'autres médiateurs (Zittoun & al., 1998).

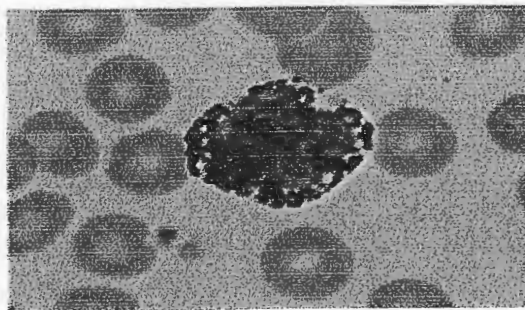


Figure 4 : Polynucléaire basophile
(M.Piette & C.Piette., 1975)

b.2. Les monocytes

Ce sont de grandes cellules de 15 à 22 μm de diamètre, à contours irréguliers, à cytoplasme gris et à noyau réniforme. Les monocytes exercent leur fonction principale dans les tissus où ils acquièrent éventuellement des propriétés de phagocytose devenant alors macrophages (Howard & Hamilton., 2004).

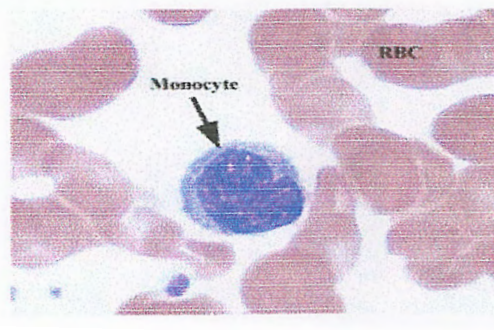


Figure 5 : Monocyte
(Colombat & al., 1991)

b.3. Les lymphocytes

Ce sont des cellules de 6 à 12 μm de diamètre, à contour régulièrement arrondi, à noyau dense, entouré d'une mince couronne cytoplasmique pratiquement dépourvue de granulations (Zittoun & al ., 1998). Les lymphocytes jouent un rôle dans l'immunité cellulaire grâce aux lymphocytes T et dans l'immunité humorale grâce aux lymphocytes B (Gounele & Loraux., 1991).

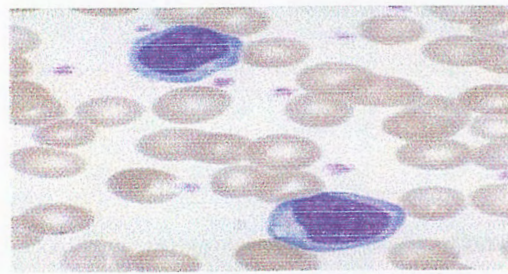


Figure 6 : Lymphocytes
(Auclerc., 1980)

c. Les plaquettes

Elles se présentent sous la forme d'éléments arrondis de petite taille, de 1 à 2 μm de diamètre, à contours irréguliers, de coloration gris claire, parsemés de fines granulations rosées. Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire (Valensi ., 2005).

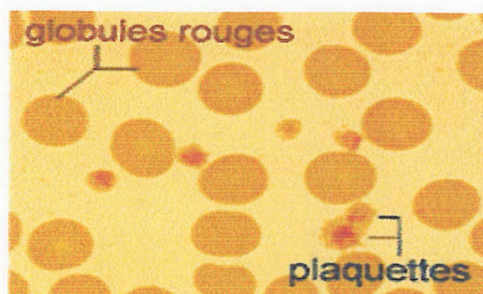


Figure 7 : Plaquettes
(Valensi., 2005)

1.2. Hématopoïèse

1.2.1. Définition

L'hématopoïèse peut être définie comme l'ensemble de phénomènes qui assurent la production continue des cellules sanguines : l'érythropoïèse pour les globules rouges, la granulopoïèse pour les granulocytes, la lymphopoïèse pour les lymphocytes, la thrombopoïèse, ou mégacaryocytopoïèse pour les plaquettes (Smaili., 2005).

1.2.2. Siège de la production hématopoïétique

Au cours des premiers stades de la vie fœtale, le sang est produit dans le mésoderme du sac vitellin. Entre le 2^{ème} et le 7^{ème} mois, le foie et la rate prennent la relève. Ce n'est que dans les deux derniers mois du développement fœtal que la moelle osseuse devient le site prédominant de la formation du sang.

Au cours de l'enfance, la moelle des os périphériques est progressivement remplacée par du tissu adipeux, de telle sorte que, chez l'adulte, plus de 70% de la moelle osseuse hématopoïétique se trouve dans les os du bassin, les vertèbres et le sternum. Ce phénomène explique les sites utilisés pour le prélèvement de la moelle osseuse (Howard & Hamilton., 2004).

1.2.3. Stades de l'hématopoïèse

Chez l'homme, l'hématopoïèse est assurée par la moelle osseuse. Elle comprend schématiquement trois stades. Le premier correspond à la formation de cellules pluripotentes (capables de donner naissance à n'importe quelle cellule sanguine) et autoreouvelables (qui se divisent de façon asymétrique, donnant une cellule différenciée et une cellule pluripotente). Le deuxième correspond à la formation de progéniteurs, issus des cellules pluripotentes, donnant des cellules appartenant à une lignée spécifique (polynucléaires, globules rouges.....). Enfin, le troisième est le stade de maturation, au cours duquel les cellules acquièrent progressivement la morphologie et les composants cellulaires de leur lignée. À la fin du processus de maturation, les cellules passent de la moelle vers le sang (Naudin & Grumbach., 2000).

1.2.4. Facteurs de croissance hématopoïétique

Les facteurs de croissance hématopoïétique sont produits par diverses cellules extra-hématopoïétiques (cellules endothéliales, fibroblastes) ou hématopoïétiques (cellules T, monocytes). Ces molécules ont été depuis 1983 purifiées et produites en grandes

quantités. Les premières ont été le MCSF, le GM-CSF, l'érythropoïétine, la dernière en date 1994, la thrombopoïétine. On distingue :

- Des facteurs actifs plus directement sur la prolifération : interleukine 3, GM-CSF, G-CSF.
- Des facteurs agissant plus directement sur la différenciation cellulaire : interleukine 1, interleukine 2, interleukine 5, interleukine 6, interleukine 7, TNF (Colombat & al., 1991).

I.3. L'hémogramme

I.3.1. Définition

L'hémogramme est un des examens biologiques les plus prescrits et parmi les plus utiles en pratique médicale courante. Ses modifications peuvent révéler des pathologies très diverses. Son interprétation correcte est donc essentielle pour orienter le diagnostic, ou décider d'une consultation spécialisée (Alison et al, 2005).

L'hémogramme, ou numération-formule sanguine, étudie les cellules du sang et comporte :

- Une étude quantitative des cellules : numération des globules (rouges, blancs) et des plaquettes, mesure ou calcul de l'hématocrite, dosage de l'hémoglobine, étude des constantes ou indices érythrocytaires et plaquettaires.
- Une étude qualitative des cellules : formule leucocytaire, étude de la morphologie des cellules sanguines « frottis sanguin » (Bernard & al., 1980).

I.3.2. Anomalies de l'hémogramme

Les anomalies de l'hémogramme peuvent être très diverses et concerner une ou plusieurs lignées sanguines. Il peut s'agir d'anomalies du nombre (diminution ou augmentation), de la morphologie des cellules sanguines, de l'association des deux, ou de la présence de cellules anormales dans le sang (Berthou., 2005).

I.3.2.1. Principales anomalies des globules rouges

a. Anémie

Une anémie est définie par une baisse du taux d'hémoglobine en dessous de 13g /dl chez l'homme et 12g /dl chez la femme (Auelart., 1980).

a.1. Microcytose

Elle est caractérisée par une taille du globule rouge inférieure à celle d'un globule normal (Colombat & al., 1991), ou par un volume globulaire moyen (VGM) inférieur à 80 fl (Smaili., 2005)

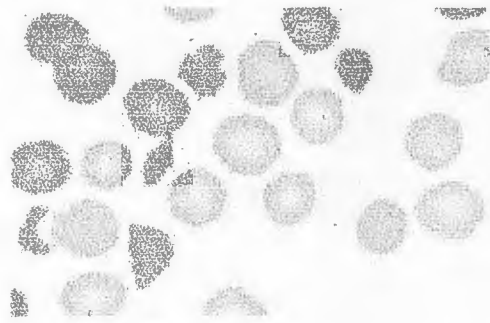


Figure 8 : Microcytose
(M.Piette & C.Piette., 1975)

a.2. Macrocytose

Le diamètre du globule rouge est augmenté (Colombat & *al.*, 1991) , ou un volume globulaire moyen (VGM) supérieur à 100 fl (Solary & Belon ., 1999).

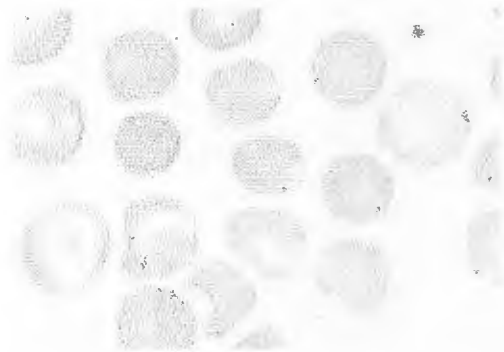


Figure 9 : Macrocytose
(Andrés & *al.*, 2005)

a.3. Hypochromie

Il y a une diminution de la coloration avec l'apparition d'une zone claire centrale (Colombat & *al.*, 1999) , la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) est inférieur à 32% (Smaïli ., 2005).

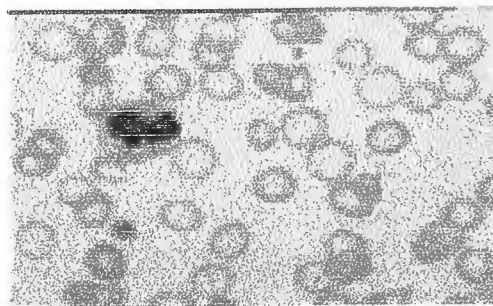


Figure 10 : Hypochromie
(Theml., 1986)

b. Polyglobulie

Une polyglobulie doit être évoquée devant une augmentation de l'hématocrite au dessus de 54% chez l'homme ou 47% chez la femme ou devant une augmentation du taux d'hémoglobine au dessus de 18 g /dl chez l'homme et 17 g /dl chez la femme (Berrebi ., 2005).

Si l'hématocrite est augmenté, mais inférieur à 60% chez l'homme ou 56% chez la femme, seule la mise en évidence d'une augmentation du volume globulaire total par mesure isotopique permet d'affirmer l'existence d'une polyglobulie (Aucher, 1980).

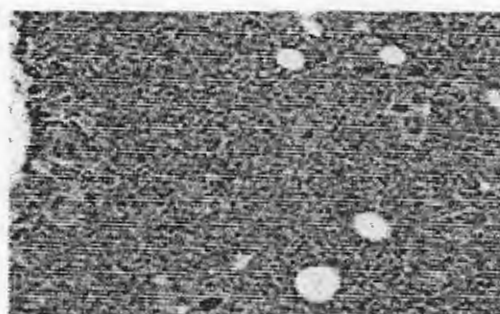


Figure 11 : Polyglobulie
(Berthou., 2005)

I.3.2.2. Principales anomalies des globules blancs**a. Leucopénie**

Elle est définie par un nombre de leucocytes inférieur à la normale .Elle est généralement due à une neutropénie (diminution des polynucléaires neutrophiles en nombre absolu) ou plus rarement à une lymphopénie (le nombre de lymphocytes <1500 μ l ou 1,5 g / l chez l'adulte, elle peut concerner les lymphocytes B et / ou les lymphocytes T ou une sous population lymphocytaire) (Laronze & Porisson ., 2003).

b. Hyperleucocytose

Elle est définie par un nombre de globules blancs supérieur à la normale, et peut résulter d'une polynucléose neutrophile ou éosinophile, d'une hyperlymphocytose, ou de la présence dans le sang des cellules anormales (Bernard ., 1998).

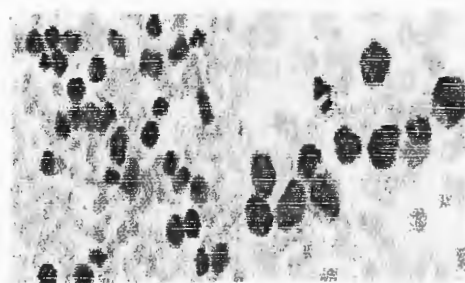


Figure 12 : Hyperleucocytose
(Valensi., 2005)

c. Agranulocytose

On parle d'agranulocytose si le nombre de polynucléaires neutrophiles est inférieur à $(0,1 \text{ à } 0,2) \cdot 10^9 / l$. Le risque infectieux est majeur en dessous de $0,5 \cdot 10^9$ neutrophiles par litre (Lefrère., 2003).

I.3.2.3. Principales anomalies des plaquettes**a. Thrombopénie**

Une thrombopénie est définie par un nombre de plaquettes inférieur à $150 \cdot 10^9 / l$ (Garban & Barro., 2003).

b. Hyperplaquettose

Une hyperplaquettose est définie par un nombre de plaquettes supérieur à $450 \cdot 10^9 / l$ (Berthou., 2005).

Chapitre II
Cancer

II.1. Généralités

Chez l'homme, 40% des cancers atteignent les voies aériennes et digestives supérieures (ce sont des cancers liés au tabagisme et à l'alcoolisme). Chez la femme, les cancers mammaires et gynécologiques représentent 45% des cancers féminins.

Le cancer le plus fréquent est celui du sein mais c'est aussi celui qui a la plus forte mortalité. Le cancer du poumon devient de plus en plus fréquent ; par ailleurs un certain nombre de cancers voient leur fréquence diminuer : ce sont le cancer de l'estomac, probablement du fait du meilleur respect de la chaîne du froid pour les aliments, mais aussi le cancer du col de l'utérus, par amélioration de l'hygiène gynécologique et du dépistage de lésion précancéreuses. Ainsi, donc la moitié des cancers de l'homme sont accessibles à des moyens préventifs (cancers liés à la consommation d'alcool et de tabac), et la moitié des cancers de la femme sont accessibles à un diagnostic précoce (cancer du sein et cancer gynécologique) (Vallet., 1999).

II.2. Définition

On appelle cancer une tumeur maligne qui se développe de façon autonome, c'est-à-dire en échappant aux facteurs de contrôle physiologiques et en perdant l'inhibition de contact (caractéristique en culture), et potentiellement illimitée, et qui tend à envahir le reste de l'organisme: localement (envahissement des tissus de voisinage) ou à distance (métastase) (Hillon & al., 1994)

Il s'en faut pourtant que tous les cancers et les tumeurs malignes répondent intégralement à cette définition, à l'exception de certains cancers comme l'épithéliomas basocellulaire de la peau qui est une tumeur anarchique et envahissante, qui ne diffuse pas et ne donne donc pas de métastases, ainsi que la leucémie qui ne donne pas de tumeur (Domart & Boumouf., 1990).

II.3. Causes du cancer

Les cancers sont causés par l'exposition à des virus, à des substances naturelles ou chimiques (telles que les hydrocarbures cancérigènes, les dérivés azoïques, les agents alkylants, les métaux lourds et certains corps végétaux), à des rayonnements (rayonnements ionisants, rayonnements UV), à des médicaments, à l'alimentation, à l'alcool, au tabac, à la pollution, à l'exposition solaire ... etc. Cela a pour effet d'induire des mutations ou des expressions inappropriées de divers gènes appelés oncogènes, impliqués dans la prolifération des cellules, dans leur différenciation et dans la régulation de ces phénomènes. Les oncogènes sont normalement sous le contrôle des gènes inhibiteurs, les antioncogènes, qui peuvent être perdus ou subir eux-mêmes une mutation sous l'action des agents énumérés plus haut, leur fonction s'en trouvant réduite. Mais ces antioncogènes peuvent manquer de façon héréditaire, ce qui explique en partie l'existence de prédispositions familiales aux cancers (Mathieu, 2002).

II.4. Caractères de la cellule cancéreuse

Le point fondamental est la perte de tout contrôle inhibiteur de la croissance cellulaire et l'acquisition d'une "immortalité potentielle", au moins en culture, mais plusieurs autres caractéristiques cellulaires sont remarquables (Hillon.,1994): aspect anormal, noyau souvent volumineux et de taille irrégulière et souvent hyperchromatique avec un nucléole

... mieux visible et une diminution importante du nombre de mitochondries qui deviennent irrégulières, de taille variable. On peut expliquer aussi la croissance désordonnée d'une tumeur par la modification de la membrane des cellules (Yaker., 1985)

Les cellules cancéreuses sont aussi fonctionnellement différentes des cellules normales par la modification de la synthèse de certaines protéines par une répression de certains gènes ou par une expression d'autres gènes, en particulier ceux codant pour des protéines de type embryonnaire (alpha foetoprotéine) ou par la modification de la composition des glycoprotéines et des mucines de membranes, ce qui entraîne l'apparition de certains antigènes de surface, des modifications de la perméabilité membranaire, une perte des capacités d'interaction avec les cellules environnantes et avec la matrice extracellulaire (Yaker., 1985 ; Scotté *et al.*, 2002).

- **Métabolisme de la cellule cancéreuse**

Les cellules cancéreuses montrent une propension à adopter un modèle commun d'activité enzymatique contrairement aux cellules normales qui possèdent des caractéristiques biochimiques spécifiques et variées. Certaines fonctions biochimiques sont en effet perdues lors de la transformation néoplasique. Cette diminution de l'activité fonctionnelle traduit un modèle métabolique et enzymatique simplifié auquel correspondent les modifications morphologiques de perte de différenciation cellulaire et d'anaplasie.

La connaissance du métabolisme de la cellule cancéreuse est importante dans la mesure où elle pourrait ouvrir la voie au traitement de cette affection. Elle permettrait en effet d'interférer dans le processus métabolique comme cela a déjà été réalisé dans l'infection bactérienne grâce aux antibiotiques.

C'est dans le prolongement de cette idée que Warburg a tenté de démontrer les caractères glycolytiques et anaérobiques du métabolisme de la cellule cancéreuse par opposition au métabolisme d'oxydation de la cellule normale. La finalité de cette démonstration qui malheureusement, n'a pas pu être concluante, était d'interférer dans l'altération irréversible du mécanisme d'oxydation cellulaire en inhibant le processus glycolytique ou les enzymes impliquées.

L'étude du système enzymatique de la cellule cancéreuse tend à montrer qu'il ne s'agit pas, lors de la transformation maligne, d'une simple altération du système enzymatique de la cellule normale, mais bien de la constitution d'un nouveau système. On constate toutefois que plus la différenciation de la cellule cancéreuse est grande, plus son profil enzymatique se rapproche de celui de la cellule qui lui a donné naissance. Ce profil se trouve en revanche complètement dévié de celui de la cellule normale dans le cas d'anaplasie.

Bien qu'aucune anomalie biochimique ne puisse être considérée comme pathognomonique du cancer, un attribut biochimique a été identifié comme étant commun à toutes les cellules tumorales: il s'agit de l'activation des fibrinolysines (Yaker., 1985).

II.5. Evolution du cancer

L'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse, puis vers un cancer clinique, est longue et comporte plusieurs étapes, dont les premières sont réversibles, et de multiples modalités.

Les premiers événements concernent la formation de la tumeur proprement dite, ou cancérogenèse, tandis que les étapes suivantes concernent l'évolution de la tumeur vis-à-vis de l'organisme: développement d'une néovascularisation et métastases. Classiquement, ces événements sont décrits en trois étapes: initiation, promotion et progression, seules les deux premières sont clairement identifiables (Figure 13) (Andrieu & al., 1997).

II.5.1. Initiation

Elle est la première phase de la cancérogenèse. Elle ne concerne qu'une seule cellule qui est ainsi "initiée" sur la voie de la cancérisation. Elle a été historiquement obtenue par traitement unique avec un carcinogène chimique. Par extension, on considère actuellement qu'elle est obtenue par un seul facteur (chimique, physique, génétique) en une seule fois et qu'elle est irréversible. La cellule initiée répond anormalement à son microenvironnement et possède déjà une régulation homéostatique de croissance perturbée. On notera par exemple une insensibilité à des signaux de facteurs inhibiteurs de croissance, de différenciation ou de mort cellulaire programmée. L'initiation est donc assimilable conceptuellement à la notion d'immortalisation (Scotté & al., 2002).

II.5.2. Promotion

La phase de promotion de la tumeur se traduit par une multiplication active des éléments cellulaires. Elle est la conséquence de perturbations de mécanismes régulateurs de la prolifération cellulaire. Elle résulterait de l'action prolongée de facteurs promoteurs dont l'action s'exercerait sur les cellules par le truchement de la membrane cellulaire (Lacave & al., 2005).

II.5.3. Progression

Elle est moins précisément définie. L'accroissement du taux de divisions cellulaires augmentant les risques de mutations, il ya un processus de sélection des clones les plus malins. La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. Il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale et de la capacité métastatique. (Scotté & al., 2002 ; Yaker.,1985).

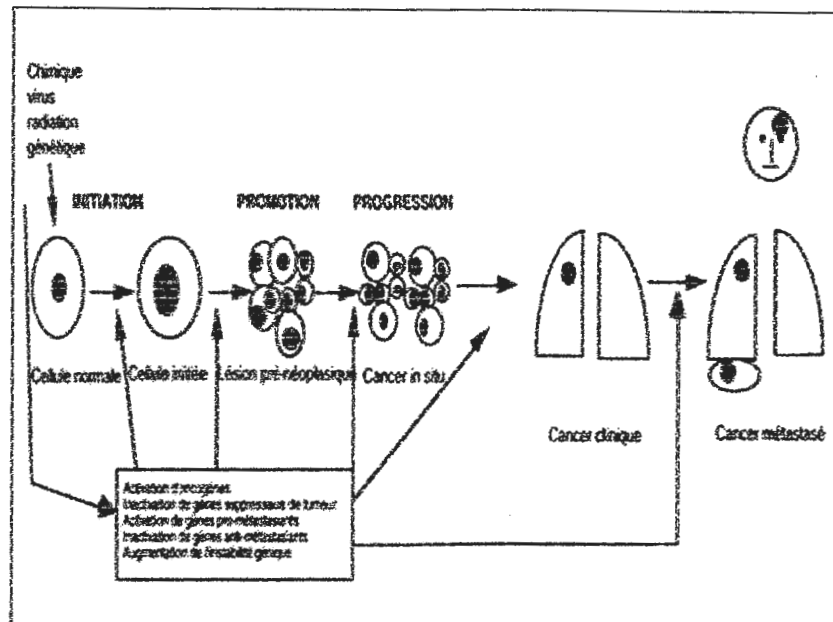


Figure 13 : Schéma représente les étapes du cancer (Schweitzer., 1998)

• Processus métastatique

Les métastases sont une cause de mort fréquente des cancéreux. Elles constituent une des principales particularités évolutives qui différencient cancer et tumeur bénigne (Hillon & al., 1994). Les métastases sont des proliférations tumorales plus ou moins semblables au cancer original, retrouvées à distance du foyer primitif. On admet encore actuellement qu'elles sont dues à une colonisation par des cellules migratrices libérées du foyer original et véhiculées soit dans les vaisseaux sanguins, soit dans les canaux lymphatiques. (Domart & Boumeuf., 1990). Pour donner une métastase une cellule cancéreuse doit passer par trois étapes successives: elle doit acquérir les caractéristiques de « cellule métastatique », elle doit se localiser dans un site extérieur au siège de la tumeur primitive, et elle doit y proliférer (Voir figure 14).

➤ Acquisition de la fonction métastatique

Comme pour la cancérogenèse en général, l'acquisition de la fonction métastatique par une cellule cancéreuse est la conséquence de l'activation d'un gène (oncogène ou mutation d'un gène préexistant) ou, peut-être, de l'inhibition d'un antioncogène régulateur.

La première traduction de ce phénotype métastatique est la faculté qu'a désormais la cellule qui l'a acquis de s'individualiser au sein de la tumeur : c'est le fait de la synthèse (Constante ou transitoire) d'enzymes protéolytiques (par la cellule directement ou par le biais de fibroblaste qu'elle stimulerait) qui dégradent les substances protéiques péricellulaires (protéoglycanes notamment) responsables de l'adhérence tissulaire. La cellule est dès lors capable de se libérer (Abiyl & al., 2001).

La cellule métastatique va migrer dans la circulation où elle présente une motilité très proche de celle des leucocytes. Certaines cellules acquièrent dans telle proportion ces

capacités métastatiques qu'une multitude de foyers métastatiques apparaît, alors que la tumeur primitive reste invisible. (Hillon & *al.*, 1994).

➤ **Fixation sur l'endothélium d'un nouvel organe**

Elle ne concerne finalement qu'un très faible pourcentage de cellules : (sans doute moins d'une sur 10^6). En reconnaissant certains récepteurs des cellules endothéliales, la cellule va adhérer à l'endothélium, puis à la manière de la diapédèse du polynucléaire, s'infiltrer dans un espace intercellulaire. (Schweitzer., 1998). Ses enzymes protéolytiques vont provoquer des lésions de la membrane basale de l'endothélium favorisant l'implantation de la future métastase (Hillon *et al.*, 1994).

➤ **Implantation d'une cellule métastatique**

Elle n'implique pas nécessairement qu'une métastase va se développer, il faut que la cellule échappe à l'activité des lymphocytes NK (la Chlorozotocine, qui inhibe les NK, est responsable de poussées métastatiques). Il faut aussi qu'elle possède des récepteurs à différents facteurs de croissance produits par les cellules du stroma tissulaire, permettant à cette nouvelle tumeur de proliférer rapidement. Les cellules métastatiques s'enrichissent d'armes leur permettant de survivre et de proliférer, il s'agit de :

- Production de facteurs de croissance ou stimulation de la synthèse de tels facteurs par les fibroblastes et les macrophages du voisinage.
- Stimulation de l'angiogenèse locale.
- Stimulation de lymphocytes suppresseurs de l'immunité.
- Synthèse de molécules adhésives membranaires réduisant les propriétés de phagocytose macrophagique (Andrieu *et al.*, 1997 ; Hillon *et al.*, 1994).

Comme toute cellule tumorale, la cellule métastatique tend à produire des protéines empêchant l'action des antimétabolites (acquisition de la résistance) et à se différencier, c'est-à-dire à gagner en malignité (Schweitzer, 1998 ; Scotté *et al.*, 2002).

II.6. Différents types du cancer

Il y'a quatre grands types de cancer .Les plus fréquents sont :

II.6.1. Carcinomes « Epithéliomas »

Ce sont les plus fréquents des cancers. Ils se développent à partir des différents épithéliums de l'organisme : épithélium de revêtement malpighien ou paramalpighien, épithélium de revêtement cylindrique, épithélium des parenchymes.

Les épithéliomas malpighiens sont ceux de la peau et des différentes muqueuses : lèvres, bouche, langue, pharynx et larynx, œsophage, vagin, col de l'utérus, verge, ainsi que ceux du tractus urinaire, bassinets, urètre, vessie. Dans certaines circonstances (métaplasie) et dans les épithéliums cylindriques qui tapissent la trachée et les bronches, le tube digestif, les voies génitales profondes (trompe, utérus), les canaux excréteurs des glandes salivaires ou des voies biliaires sont à l'origine d'épithéliomas dont les qualificatifs (typique, atypique, colloïde... etc.) sont fonction de leur aspect sous microscope.

Les épithéliomas des parenchymes (glande mammaire, prostate, foie, rein, glandes salivaires, pancréas, thyroïde, surrénale, hypophyse) forment un groupe de tumeurs malignes très disparates, reproduisant plus ou moins fidèlement l'aspect histologique de leur tissu original (Domart & Boumouf., 1990).

II.6.2. Sarcomes

Ce sont les tumeurs malignes des différents tissus conjonctifs : tissu conjonctif commun, tissu conjonctif différencié. Le sarcome fibroblastique ou fibrosarcome, l'histiocytosarcome, le sarcome polymorphe, les sarcomes des coulées conjonctives. Les fibromyosarcomes sont des tumeurs-nées ou rappelant le tissu conjonctif commun indifférencié. Certains sarcomes reproduisent de façon anarchique du tissu osseux (ostéosarcome), du cartilage (chondrosarcome), du tissu graisseux (liposarcome), des muscles (rhabdomyosarcome, léiomyosarcome) ou du tissu vasculaire (angiosarcome) : Ce sont les sarcomes différenciés (Fridman., 2006).

II.6.3. Leucémies

La leucémie, au sens le plus large, est un type de cancer provoqué par la prolifération incontrôlée d'un clone de cellules sanguines immatures, provenant des cellules souches hématopoïétiques mutantes. Les cellules malignes proviennent d'un arrêt de la maturation normale des cellules sanguines ; elles sont par conséquent bloquées à un stade précoce de différenciation (Howard & Hamilton., 2004).

II.6.4. Lymphomes

Le lymphome est un cancer qui touche le système lymphatique du corps qui se compose des vaisseaux lymphatiques, des ganglions lymphatiques, des amygdales, de la rate et du thymus. De façon générale, le lymphome est causé par une production et une croissance anormales des lymphocytes B.

Le lymphome est classé en fonction de la vitesse de croissance des cellules cancéreuses. Il peut être de bas grade (propagation lente), de grade intermédiaire (propagation plus rapide) ou de haut grade (propagation très agressive) (Fridman., 2006).

II.7. Formes de traitement

Différents formes de traitement peuvent détruire les cellules cancéreuses. Habituellement, leur but est d'obtenir une rémission de la maladie, c'est-à-dire une régression de la tumeur cancéreuse, et si possible, sa disparition clinique dans certains cas, il en résulte une guérison du cancer. (Héron, 2003).

II.7.1. Traitements locaux

La chirurgie sert à enlever la tumeur primaire. La résection chirurgicale demeure le traitement privilégié si une petite masse tumorale est localisée dans une certaine partie d'un organe et qu'il n'y a pas de métastases distantes.

La radiothérapie fait appel à des rayons X, des rayons gamma, des électrons et d'autres formes de radiation de haute énergie pour détruire localement une masse tumorale. Elle a un rôle important dans des cas de tumeurs malignes localisées, mais inopérables, comme certaines tumeurs du poumon, de l'œsophage et du col utérin. On y a parfois recours avant la chirurgie, pour réduire le volume de la tumeur, ou après, pour empêcher les cellules cancéreuses de se développer à nouveau au même endroit (Ayoub., 2005 ; Héron., 2003).

II.7.2. Traitements systémiques

L'expérience a démontré que le traitement local du cancer par chirurgie ou par radiothérapie ne réussit pas toujours à supprimer complètement les cellules tumorales, en effet de petits amas microscopiques de cellules malignes, appelés: micrométastases, peuvent subsister même après ce traitement local. La chimiothérapie devient alors le traitement approprié (Héron., 2003 ; Ayoub., 2005).

Chapitre III
Chimiothérapie

III.1. Histoire de la chimiothérapie

L'histoire de la chimiothérapie en cancérologie est relativement récente. Les premières études cliniques utilisant les moutardes azotées n'ayant eu lieu qu'en 1942. A partir des années 1960, plusieurs médicaments sont devenus d'usage clinique répandu et la notion d'associations médicamenteuses sous forme de polychimiothérapie a permis d'améliorer progressivement à la fois l'efficacité et la tolérance (Schweitzer., 1998).

III.2. Définition

Longtemps considérée comme une technique d'appoint des deux grands autres moyens thérapeutiques utilisés en cancérologie (la chirurgie et la radiothérapie), la chimiothérapie est devenue un formidable sujet d'intérêt au cours des quinze dernières années. C'est en effet, le seul traitement adapté à la maladie métastatique (Etchard & Daly., 1986).

La chimiothérapie fait appel à des médicaments qui visent à empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier ou qui détruisent celles déjà présentes dans l'organisme. Elle tente ainsi d'inhiber la croissance de la maladie et d'obtenir une régression de la tumeur cancéreuse qui peut se traduire par une rémission partielle de quelques mois à plusieurs années. Plus d'un tiers de personnes atteintes de cancer peuvent maintenant bénéficier d'une rémission complète et d'une guérison éventuelle de leur maladie.

Plusieurs cancers, comme la maladie de Hodgkin, la leucémie, les lymphomes, le choriocarcinome, les tumeurs testiculaires et certains sarcomes, peuvent être guéris grâce à la chimiothérapie. D'autres cancers que l'on croyait incurables, tel le cancer du sein, répondent très bien au traitement par la chimiothérapie, surtout s'il est administré tôt dans le processus de la maladie. (Ayoub., 2005).

III.3. Place de la chimiothérapie dans la stratégie des traitements anticancéreux

La chimiothérapie doit s'intégrer dans une stratégie thérapeutique définie dès le diagnostic, et basée sur un bilan d'extension précis du cancer. Une chimiothérapie peut alors être prescrite :

- **Avant le traitement locorégional**

C'est la chimiothérapie d'induction ou néo-adjuvante (Hillon & al., 1994). Elle est fréquemment utilisée, suivie de l'acte chirurgical et /ou radiothérapique. (Scotté & al., 2002). Son but est de faciliter l'exérèse tumorale (néphroblastome, cancer de l'ovaire avec carcinomatose péritonéale), de limiter la mutilation chirurgicale (cancer de larynx, cancer du sein et l'ostéosarcome) ou /et de lutter précocement contre des micrométastases probables (cancer du sein inflammatoire). La place exacte de la chimiothérapie néo-adjuvante reste à définir dans le cadre d'essais thérapeutiques car le bénéfice de cette stratégie en matière de survie n'est pas encore bien déterminé pour de nombreuses tumeurs. (Hillon & al., 1994).

- **Après le traitement locorégional**

C'est la chimiothérapie complémentaire ou adjuvante (Glovanelli, 2007). Elle est associée à la chirurgie ou à la radiothérapie pour aider à la guérison de la personne malade. Dans ce contexte, on parle d'une thérapie multidisciplinaire, c'est-à-dire un traitement local combiné à un traitement systémique (Ayoub, 2005). Son but est d'enrayer le développement des micrométastases. (L.Perlemuter & G.Perlemuter., 2006).

Elle est prescrite si l'analyse des facteurs pronostiques fait craindre une forte probabilité de récurrence tumorale. Ces facteurs pronostiques tiennent compte de la taille ou de l'épaisseur de la tumeur, de l'envahissement ganglionnaire, du grade histologique, et de caractéristiques cellulaires évocatrices d'un risque d'évolution péjorative (aneuploïdie, absence de récepteurs hormonaux, expression de la cathepsine D...). L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante en terme de survie à long terme a été démontrée pour les cancers du sein avec envahissement ganglionnaire chez la femme non ménopausée, pour les cancers de l'ovaire de stade 1 et 2 et pour les cancers du colon et du rectum de stade Dukes C. (Hillon & al., 1994).

- **En phase métastatique**

Même à ce stade, la chimiothérapie peut prétendre à un objectif curatif si les tumeurs sont chimiosensibles (Cancer des testicules, choriocarcinomes placentaires, lymphomes Hodgkiniens ou non). Pour la plupart des autres tumeurs, la chimiothérapie n'est pas prescrite à ce stade que dans un but palliatif ; elle vise à allonger la durée de survie ou à améliorer le confort par diminution des phénomènes inflammatoires ou compressifs (cancer du sein, du poumon, tumeurs digestives). (Hillon et al., 1994).

III.4. Polychimiothérapie

La plupart du temps, l'utilisation d'un seul médicament anticancéreux n'est pas suffisante pour obtenir une guérison ou même une réponse clinique de longue durée. (Héron., 2003).

Les polychimiothérapies associent des agents si possible synergiques, ou au moins non antagonistes présentant des spectres de toxicité différents de façon à obtenir le maximum d'activité sur la tumeur et le minimum de la toxicité cumulative sur l'organe et dont le mécanisme de résistance est si possible différent. (Bergerat & al. 1996).

III.5. Classification des médicaments chimiothérapeutiques

La classification des cytotoxiques repose soit sur des considérations d'ordre cinétique, soit sur les mécanismes d'action : (Bergerat & al., 1996).

III.5.1. En fonction de la cinétique cellulaire

Les cytotoxiques agissent sur les cellules qui sont dans le cycle cellulaire et très peu sur les cellules en phase de repos G_0 , certaines drogues agissent uniquement sur une phase déterminée du cycle (exp : phase S pour la Vincristine ou l'aracytine) : on les qualifie de drogues phases dépendantes. D'autres vont agir indifféremment de la phase à condition que la cellule soit dans le cycle, il s'agit des agents cycle dépendants (exp : Cyclophosphamide).

Cette classification a une implication sur le plan thérapeutique, en effet la cytotoxicité des agents phase dépendants est surtout fonction de la durée d'exposition des cellules à la drogue permettant ainsi à un maximum de cellules de passer dans la phase où elles sont sensibles au cytostatique utilisé, alors que la cytotoxicité des agents cycle dépendants est plus fonction de la dose que de la durée d'exposition.

Certains agents donnés à forte dose, comme les alkylants, peuvent agir sur les cellules en G_0 ; ils sont alors cycle indépendants et leur toxicité est directement fonction de la dose. (Auclerc., 1980, Bergerat & al., 1996).

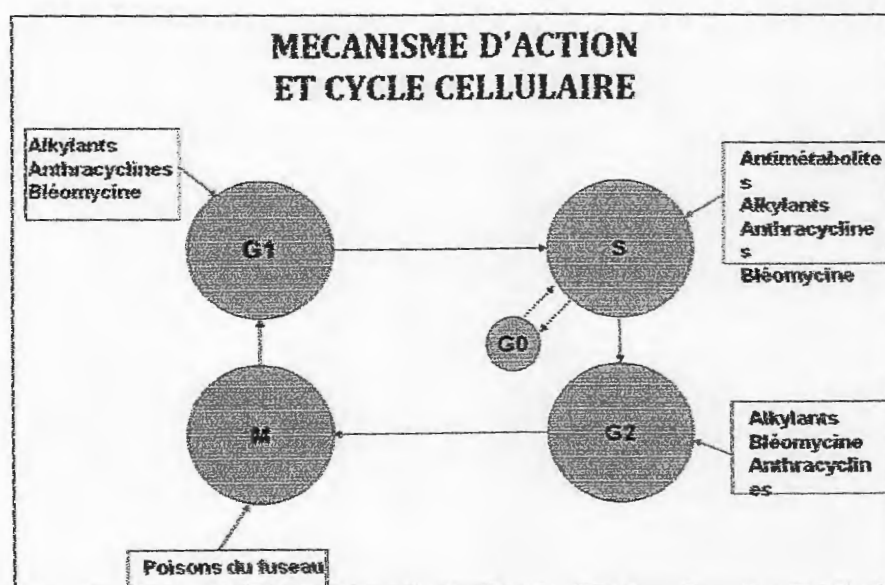


Figure 15 : Schéma représente l'action des anticancéreux sur les phases de cycle cellulaire (Giovarelli ; 2007).

III.5.2. En fonction du mode d'action cellulaire

La grande majorité des agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie anticancéreuse interagit avec les mécanismes de prolifération cellulaire, soit directement au niveau de l'ADN, soit plus indirectement, notamment en inhibant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. (Scotté & al., 2002).

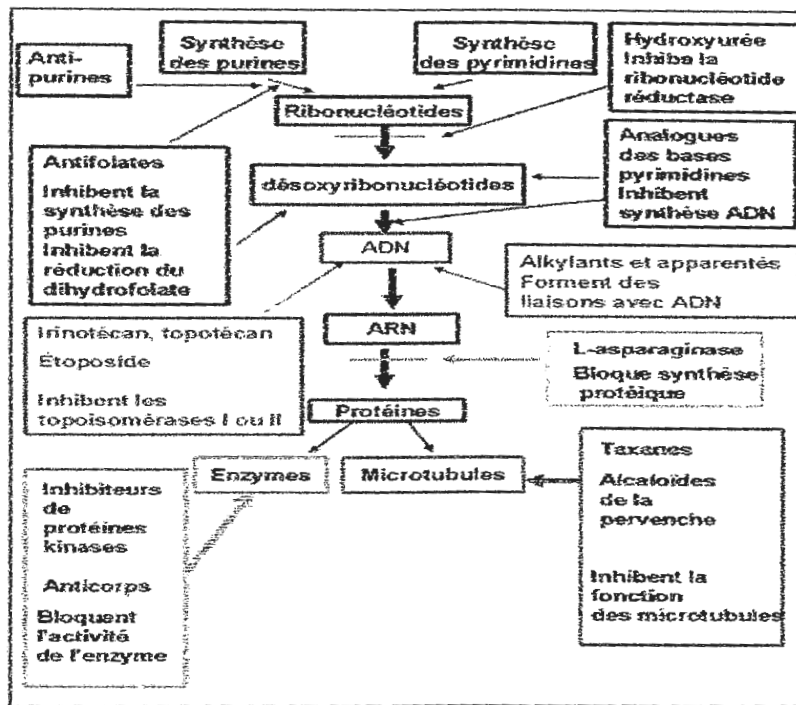


Figure 16 : Classification des médicaments anticancéreux selon leur mode d'action cellulaire (Loichot., 2006)

En fonction de leur mécanisme d'action principal, les divers agents anticancéreux sont séparés en plusieurs classes :

III.5.2.1. Agents alkylants

Les agents alkylants possèdent un ou plusieurs groupes alkyles électrophiles, d'où leur nom. Les groupes électrophiles vont établir des liaisons covalentes avec l'ADN. Ceci va inhiber la réplication et la transcription de l'ADN et ainsi induire la libération de radicaux libres qui vont provoqués des cassures des brins d'ADN. Ces agents sont aussi mutagènes et cancérogènes. Ils agissent pendant la division cellulaire quelque soit la phase. (Loichot., 2006).

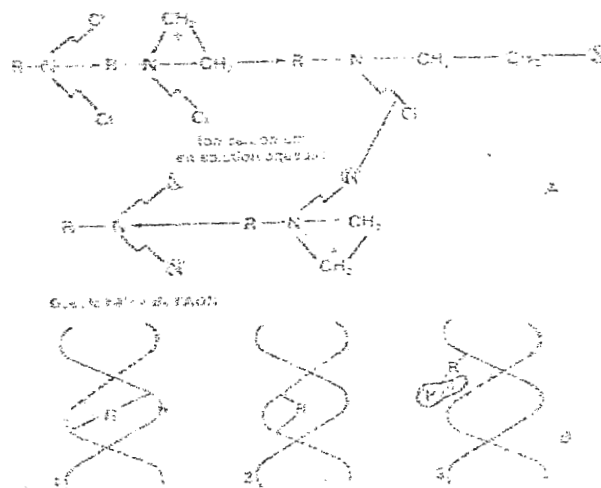


Figure 17 : Schéma représente le mécanisme d'action des agents alkylants (Lechat et al, 1990)

a. Dérivés de la moutarde à l'azote

a.1. Cyclophosphamide (Endoxan®)

C'est l'agent alkylant le plus ancien et le plus utilisé du fait de son large spectre d'activité. Il est aussi utilisé à hautes doses dans les traitements des lymphomes et des cancers du sein avant greffe de moelle autologue. (Coeffic & al., 1998).

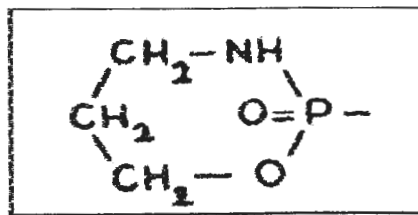


Figure 18 : Structure chimique de Cyclophosphamide (Laronze & Porisson., 2003)

a.2. Ifosfamide (HoloXan®) :

Analogue structurel du cyclophosphamide, il a lui aussi un large spectre d'activité. Il est très utilisé, entre autres dans le traitement des sarcomes. (Bottin., 1991).

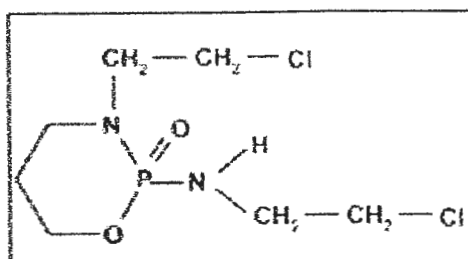


Figure 19 : Structure chimique de l'ifosfamide (Laronze & Porison., 2003)

b. Nitrosourées

Ces agents ont une structure commune. Leur activité est indépendante du cycle cellulaire, leur particularité est de passer la barrière hématoïlogique et ils sont donc particulièrement indiqués dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives. Leur toxicité hématoïlogique est retardée et cumulative. (Scotté & al., 2002).

b.1. CCNU (Belustine*)

Il est utilisé dans la maladie de Hodgkin. Il a une toxicité hématoïlogique retardée (3 à 4 semaines) en particulier sur les plaquettes. (Auclerc., 1980).

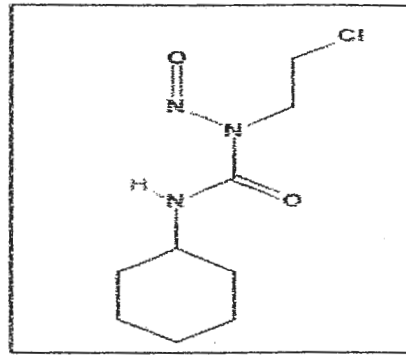


Figure 20 : Structure chimique de Belustine
(Laronze & Porisson.,2003)

b.2. BCNU (Carmustine ou Bicnu®)

Il est indiqué dans les lymphomes et aussi utilisé à fortes doses dans les Chimiothérapies intensives suivies de greffe médullaire autologue ou allogénique (Scotté & al., 2002).

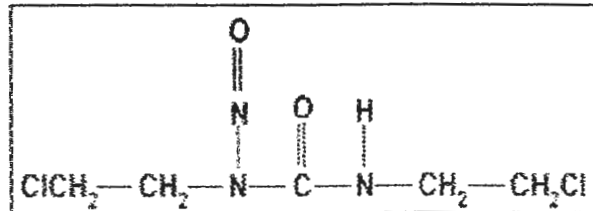


Figure 21 : Structure chimique de Carmustine
(Laronze & Porisson ., 2003)

III.5.2.2. Antimétabolites

Ils interfèrent avec une ou plusieurs étapes enzymatiques essentielles à la synthèse de l'ADN. Ces médicaments après métabolisation exercent trois types d'action du fait de leur parenté structurelle avec les intermédiaires physiologiques : incorporation frauduleuse dans les acides nucléiques, inhibition compétitive, par excès de substrat, d'une ou plusieurs réactions enzymatiques, inhibition irréversible d'une enzyme après liaison. Les antimétabolites sont essentiellement actifs sur des cellules en phase S. (Lechat & al., 1990).

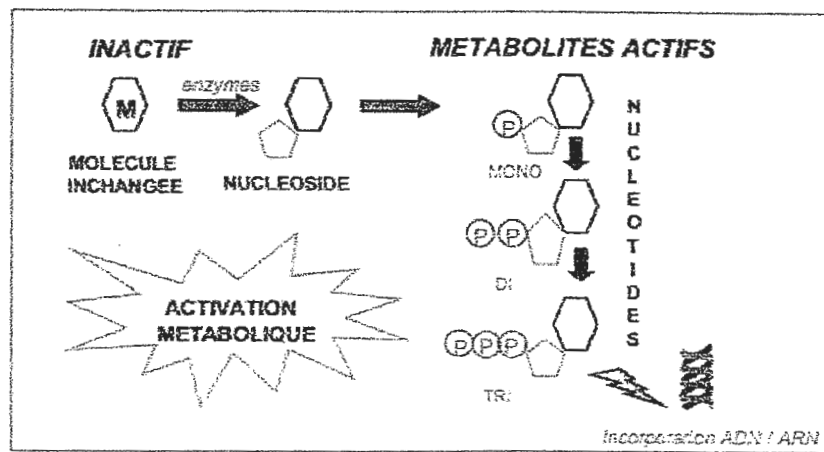


Figure 22 : Schéma représente le mécanisme d'action des Antimétabolites (Giovannelli, 2007).

a. Antifoliques

a.1. Méthotrexate (ou Améthoptérine)

C'est l'un des agents les plus anciennement utilisé en cancérologie. C'est un analogue et un antagoniste de l'acide folinique, il est utilisé à doses standards dans les cancers du sein, ORL et vésicaux, (où il n'entraîne habituellement pas de toxicité) et à hautes doses dans le traitement des ostéosarcomes, des lymphomes malins non Hodgkiniens de haut grade, et des leucémies aiguës de l'enfant. (Bottin S.A., 1991).

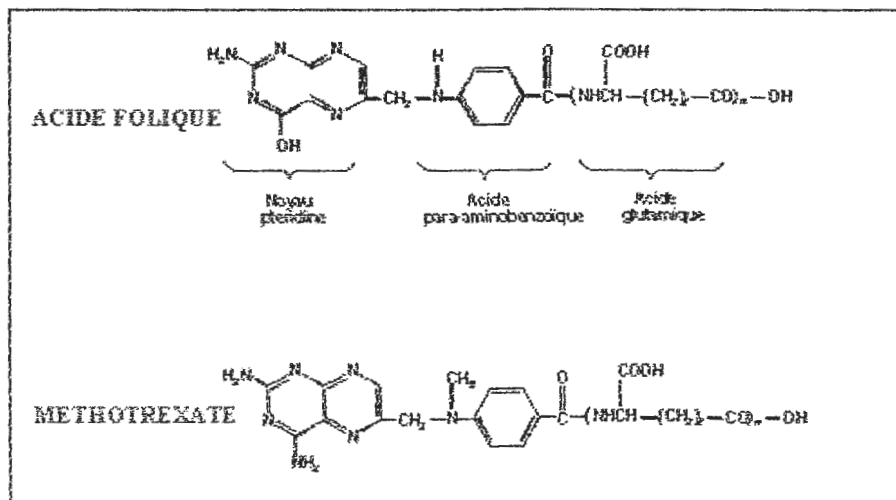


Figure 23 : Structure chimique de l'acide folinique et de Méthotrexate (Ferrer., 2001)

a.2. Raltitrexed (Tomudex®)

C'est un inhibiteur de la thymidilate synthétase. Il est indiqué dans l'adénocarcinome colique métastatique et est à l'étude dans d'autres pathologies, sa principale toxicité est hématologique (Scotté & al., 2002).

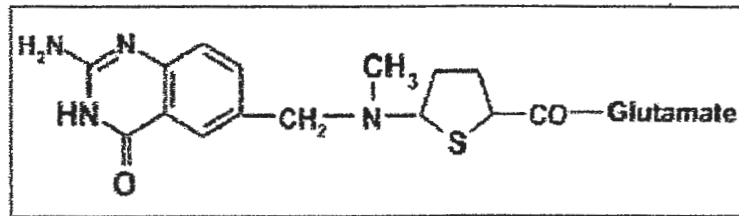


Figure 24 : Structure chimique de Tomudex
(Laronze & Porosson ., 2003)

b. Antiprimidiques :

b.1. Cytarabine (ara- C, aracycline) :

Cette molécule est utilisée essentiellement en hémopathie maligne (Scotté & al., 2002).

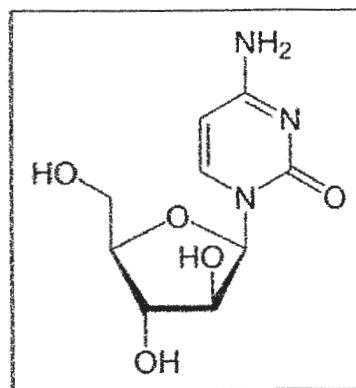


Figure 25 : Structure de la Cytarabine
(Dominique & al., 2004)

b.2. Hydroxyurée (hydréa®)

Ses indications sont les syndromes myéloprolifératifs chroniques, son administration est orale et sa principale toxicité est hématologique (Scotté et al., 2002).

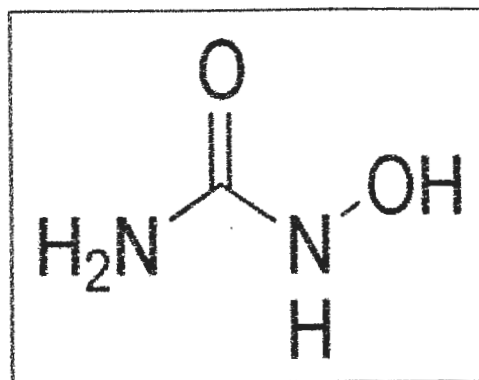


Figure 26 : Structure chimique de l'hydroxyurée
(Dominique & al., 2004)

III.5.2.3. Agents intercalants

Les agents intercalants sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques, leur structure moléculaire plane leur permet de s'intercaler entre deux brins d'ADN. Ces molécules induisent également la formation des radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN. De plus, ils inhibent la topoisomérase II et entraînent des cassures mono ou bicaténares de l'ADN. (Ferrer., 2001 ; Loichot., 2006)

⇒ **MECANISMES D'ACTION**

✓ Intercalation dans L'ADN.

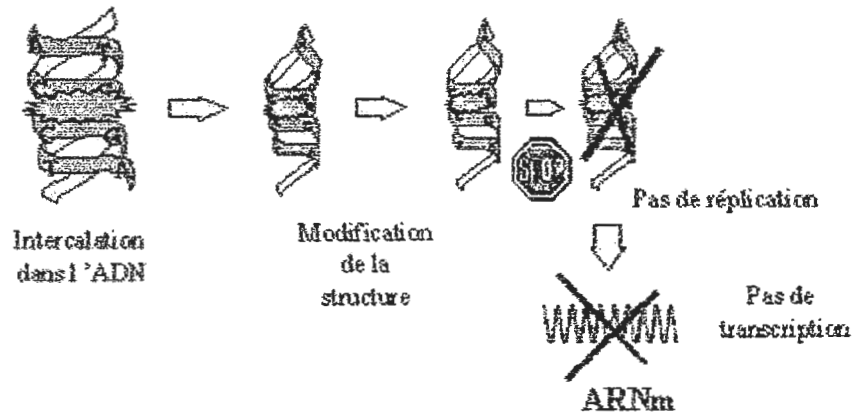


Figure 27 : Schéma représente le mécanisme d'action des agents intercalants (Ferrer., 2001)

a. Doxorubicine (Adriamycine)

Elle a un large spectre d'activité : cancer du sein, sarcomes, tumeurs hématologiques (lymphomes), tumeurs pédiatriques. Elle a une toxicité hématologique importante sur les lignées plaquettaires et granuleuses entre les deuxième et septième jours du cycle. (Bottin., 1991 ; Scotté & al., 2002).

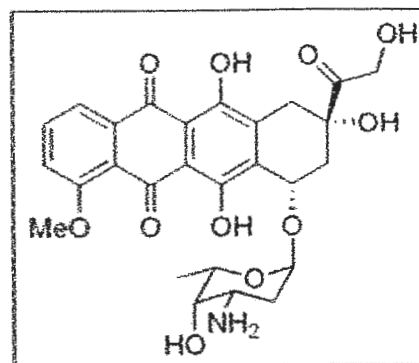


Figure 28 : Structure chimique la Doxorubicine (Laronze & Porisson., 2003)

b. Epiadriamycine (Formorubicine®)

A dose équimolaire son activité antitumorale est plus faible que celle de l'Adriamycine (Scotté & al., 2002).

III.5.2.4. Poisons du fuseau mitotique

Ils bloquent la cellule en mitose en se fixant à la β -tubuline dont la polymérisation est nécessaire à la construction du fuseau mitotique. Les cytotoxiques qui bloquent les cellules dans une phase antérieure à la mitose empêchent les antimitotiques d'agir et ne doivent pas être utilisés en association. (Loichot., 2006).

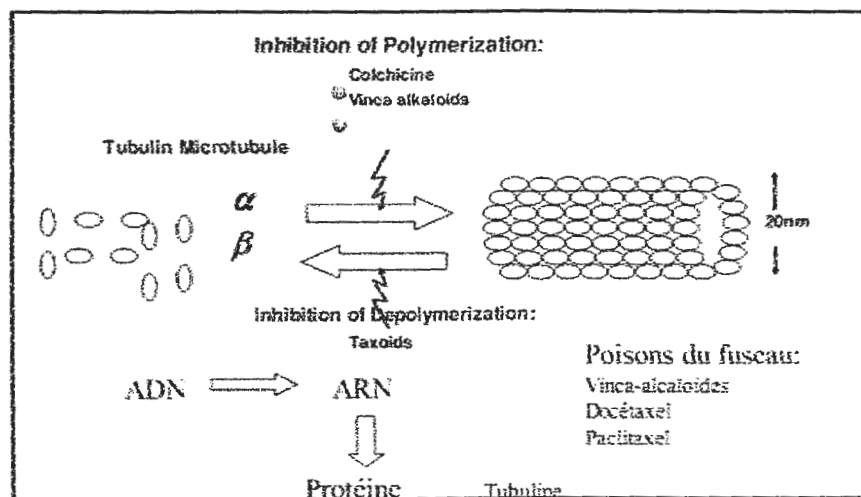


Figure 29 : Schéma représente le mécanisme d'action des poisons du fuseau (Gériatrie HEGP, 2007)

a. Alcaloïdes

Ces agents ont été identifiés à partir de substances isolées de la pervenche de Madagascar (Scotté & al., 2002). Les plus utilisés sont :

a.1. Vinblastine (Velbé®)

Il est indiqué dans la maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, cancer des testicules, du sein, du poumon, de l'ovaire et de la vessie. (Bottin., 1991). La Vinblastine expose très fréquemment les malades à une leucopénie et impose donc la réalisation d'un hémogramme avant chaque injection. (Laronze & Porisson., 2003).

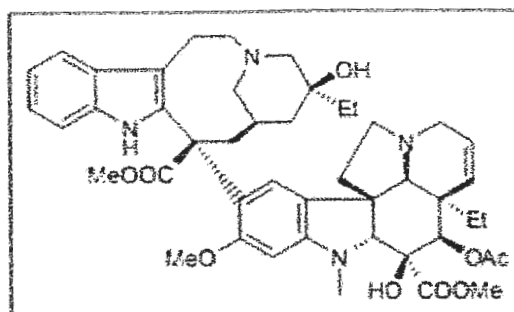


Figure 30 : Structure chimique de la Vinblastine (Dominique & al., 2004)

a.2. Vincristine (Oncovin®)

Utilisé dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, la maladie de Hodgkin, les lymphomes non Hodgkiniens, les myélomes avancés et les tumeurs malignes pédiatriques. (Scotté & al., 2002 ; Auclerc., 1980).

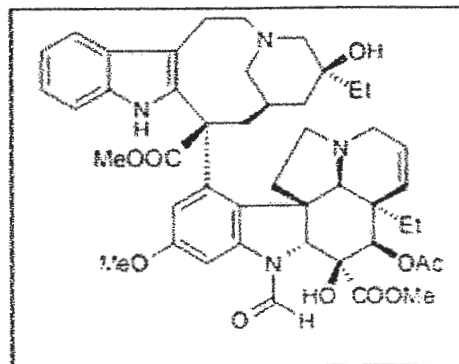


Figure 31 : Structure chimique de la Vincristine
(Dominique & al., 2004)

b. Taxanes

Les taxanes ont une structure chimique proche de celle des molécules extraites de l'écorce de l'If (*Taxus brevifolia*, *Taxus baccata*). Ils se fixent aux microtubules et empêchent leur dépolymérisation, les cellules sont ainsi bloquées en métaphase. (Loichot., 2006).

b.1. Paclitaxel (Taxol®)

Il est actuellement indiqué dans les tumeurs de l'ovaire et du sein. (Desmerteaux & al., 2007).

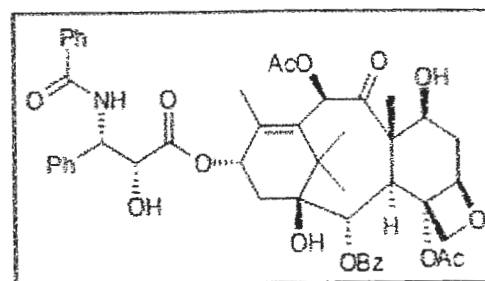


Figure 32 : Structure chimique de Paclitaxel
(Dominique & al., 2004)

b.2. Docétaxel (Taxotère®)

Il est essentiellement utilisé dans le traitement des cancers du sein et ceux du poumon. (Cohen, 1997).

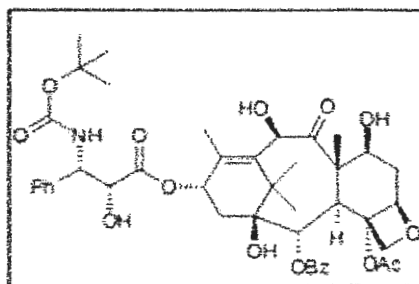


Figure 33 : Structure chimique de Docétaxel
(Dominique & al., 2004)

III.6. Problèmes présents de la chimiothérapie :

III.6.1. Résistance aux médicaments anticancéreux :

L'existence de la résistance naturelle ou acquise constitue la principale cause d'échec de la chimiothérapie anticancéreuse. De très nombreux mécanismes, éventuellement associés, sont possibles. Certains sont caractéristiques de la tumeur, de sa cinétique de prolifération, de sa vascularisation ; d'autres surviennent par sélection de cellules biochimiquement résistantes à l'action d'un ou plusieurs médicaments anticancéreux. La connaissance plus précise de ces mécanismes fonde les approches thérapeutiques utilisées : chimiothérapie séquentielle sans résistance croisée, chimiothérapie prolongée ou continue, association radiochimiothérapique simultanée ou successive. (Lechat & al., 1990)

III.6.2. Toxicité des médicaments anticancéreux :

L'utilisation des médicaments anticancéreux reste limitée par leur toxicité aiguë et chronique. A de rares exceptions près, l'index thérapeutique reste faible, les toxicités aiguës, les premières observées, sont maintenant mieux comprises et pour certaines d'entre elles efficacement prévenues par des mesures symptomatiques appropriées. A l'inverse, les complications chroniques plus rares et cumulatives, sont devenues une préoccupation réelle avec l'augmentation des survivants à long terme et des sujets guéris. (Lechat & al., 1990).

III.6.2.1. Toxicité aiguë

Ces toxicités s'observent de quelques heures à quelques jours après l'administration d'un médicament et durent de quelques heures à huit semaines. Elles sont en générale réversibles. La toxicité hématologique est la plus constante et la plus sévère pour ces médicaments. La toxicité digestive, en particulier les effets émétisantes, est également très fréquente ; elle se manifeste selon la gravité par des nausées ou des vomissements parfois très importants pouvant imposer une réhydratation intraveineuse. Signalons également des toxicités muqueuses par abrasion des muqueuses, des troubles de transit, des réactions caustiques à l'extravasation de produits anticancéreux administrés par voie intraveineuse. Un certain nombre de ces médicaments exercent des effets toxiques rénaux, cardiaques, neurologiques, hépatiques. Enfin, bon nombre de médicaments entraînent des alopecies réversibles à l'arrêt de traitement. (Glovanelli, 2007).

III.6.2.2. Toxicité chronique

Elles sont mieux connues maintenant. Il s'agit de toxicités qui se manifestent après plusieurs administrations d'un, ou plus souvent, de plusieurs médicaments anticancéreux. Cette toxicité peut être médullaire et responsable de cytopénie très prolongée, voir irréversible. Une toxicité cardiaque cumulative existe avec les anthracyclines. Pour ces médicaments, on a pu définir une dose maximale correspondant à la dose cumulée entraînant une insuffisance cardiaque (450 mg / m² de Doxorubicine). On décrit également des toxicités hépatiques et pulmonaires chroniques. Les médicaments anticancéreux et tout particulièrement les agents alkylants peuvent affecter la fonction gonadique et de reproduction. Chez l'homme, la fonction endocrine du testicule n'est que rarement affectée, mais le risque de stérilité définitive justifie la conservation systématique du sperme. Chez la femme, les polychimiothérapies sont en règle responsable d'une aménorrhée et d'un tableau biologique de ménopause. La probabilité de récupération dépend bien sûr de l'âge lors du traitement. Les grossesses survenant après traitement par médicaments anticancéreux d'un des parents ont un déroulement normal. (Lechat & al., 1990)

Chapitre IV

Hématotoxicité

IV.1. Définition

L'hématotoxicité des anticancéreux est la principale complication de la chimiothérapie, elle est réversible, mais elle peut être prolongée ou létale. La toxicité hématologique est la plus constante mais est variable dans son expression selon la dose administrée et le type de produit utilisé. Elle est facilement évaluée par la numération des éléments figurés du sang qui reflète la production médullaire qui est le point d'impact de cette toxicité (Vallet., 1999 ; Coeffic & al. 1998 ; T.Philip., 1994 ; Etchart & Daly., 1986).

Les durées de vie respectives des éléments figurés du sang (120 jours pour les hématies, 8 à 12 jours pour les plaquettes, 4 à 5 jours pour les polynucléaires neutrophiles) expliquent que la toxicité aiguë s'exerce surtout sur les neutrophiles et les plaquettes (Andrieu., 1987).

IV.2. Classification des médicaments cytotoxiques selon la toxicité hématologique

La toxicité hématologique des médicaments anticancéreux est variée selon les drogues utilisées, elle est nulle, faible, moyenne, et forte comme indique le tableau ci-dessous (Andrieu., 1987).

| Toxicité | Drogues |
|----------|--|
| Nulle | Corticoïdes, Bléomycine, Cisplatine, L-asparagine, Ellipticine |
| Faible | Chlorambucil, Fluoro-5uracile, Vincristine, Mithramycine, Streptozocine |
| Moyenne | Mercapto-6purine, Thiotépa, Etoposide, Téniposide, Vinblastine, Hydroxyurée, Procarbazine, Cyclophosphamide, ifosfamide, Melphalan, Cytosine-arabinoside, Méthotrexate, Dacarbazine. |
| Forte | Busulfan, Carmustine, Lomustine, Aclarubicine, Daunorubicine, Doxorubicine, Amsacrine, Mitomycine. |

Tableau 1 : Classification des médicaments cytotoxiques selon La toxicité hématologique

IV.3. Expression biologique

IV.3.1. Toxicité médullaire aiguë

Elle est fonction du mode d'action des drogues : Les agents cyclo-indépendants seront plus toxiques que les agents cyclo-dépendants et les agents affectant plusieurs phases du cycle cellulaire seront plus toxiques que les agents phases spécifiques.

D'autres facteurs sont à considérer :

- Aspect cinétique de cette toxicité : Les Anthracyclines par exemple, induisent une dépression médullaire sévère, précoce mais réversible en 3 semaines. A l'opposé, l'action prolongée du Busulfan justifie une adaptation de la posologie sur la leucocytose sous peine d'aplasie sévère, prolongée et partiellement réversible,

avec parfois une thrombopénie séquellaire. Il en est de même des Nitroso-urées et de la Mitomycine qui présentent une toxicité retardée (4 à 6 semaines) et cumulative.

- Toxicité élective de certaines drogues pour certains éléments tels que les Nitroso-urées et la Mithramycine, particulièrement toxiques pour les plaquettes, ou la chlorométhine (caryolysine), les sels de platine et la Mitomycine, qui peuvent entraîner une anémie en quelques mois.
- Facteurs d'ordre pharmacologique : L'état rénal et /ou hépatique influence l'action et la toxicité de certaines drogues. Des interférences médicamenteuses sont possibles, telles par exemple la potentialisation de la Mercapto-6-purine par l'allopurinol. Les drogues pénètrent peu le tissu adipeux et, du fait, à surface corporelle égale, l'obèse est surdosé.
- L'état de la moelle peut intervenir : après 65 ans, les capacités de réparation médullaire sont moindres et, en règle, lors des premières cures, on n'utilisera que 2/3 des doses théoriques. L'existence de métastases médullaires ou d'une fibrose expose à une hypoplasie plus sévère et plus prolongée, de même que de multiples chimiothérapies antérieures ayant affecté le pool de cellules souches. (Andrieu ., 1987).

IV.3.2. Autres conséquences hématologiques

IV.3.2.1. Sur la lignée érythrocytaire

a. Anémie

La plupart des chimiothérapies entraîne à la longue une anémie, en général normocytaire, parfois macrocytaire (Cisplatine notamment), dont la correction peut nécessiter des transfusions, lorsque cette anémie devient symptomatique (dyspnée, fatigue), ce qui survient habituellement avec des taux d'hémoglobine au dessous de 8 g/dl.

Pour un certains nombre de malades à chimiothérapie aplasante, les malades sont mis sur un programme spécifique de transfusion (de façon à réduire la production d'anticorps). En fait, cette attitude très classique est en train de changer complètement grâce à l'apport de l'érythropoïétine. (Héron., 2003).

b. Hémolyse

Il est rare, pouvant relever de différents mécanismes :

- Mécanisme immunoallergique avec hémolyse intravasculaire aigue sous Ellipticine (3% des malades).
- Mécanisme auto-immun attesté par un test de Coombs positif, avec les sels de platine, le Méthotrexate.
- Déficit en G6PD révélé par le Melphan.

- Hémolyse d'origine mécanique par fragmentation érythrocytaire avec schizocytose dans les syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) induits par la Mitomycine. Ce tableau est trompeur, parfois exacerbé et révélé par une transfusion. Il s'observe après quelques mois de traitement, par une dose cumulée de l'ordre de 50 à 70 mg/m². (Andrieu, 1987).

IV.3.2.2. Sur la lignée leucocytaire

a. Leucopénie

Elle surviendra 1 à 2 semaines après le traitement de chimiothérapie. Une baisse du nombre de globules blancs (leucocytes) dans le sang rend l'organisme plus vulnérable aux infections c'est-à-dire à l'invasion de microbes (bactéries, virus... etc.) qui ont une aptitude à se multiplier s'ils rencontrent un milieu favorable, donc il faut éviter les possibilités de contaminations externes ou internes (visiteurs, enfants, propreté... etc.) (Ayoub, 2005).

a.1. Leuconeutropénie

La leuconeutropénie (dite modérée de 0,8 g/l à 1,8 g/l, sévère de 0,3 g/l à 0,8 g/l, qualifiée d'agranulocytose si < 0,3 g polynucléaires neutrophiles / l) est la première manifestation de la myélosuppression dont la gravité dépend de la sévérité et la durée. Elle s'accompagne d'accidents infectieux et il peut être nécessaire au début d'un traitement surtout nouveau, de déterminer le nadir leucocytaire par des hémogrammes répétés chaque jour ou tous les deux jours.

Si la leuconeutropénie reste discrète, il est possible d'envisager une augmentation des doses pour la prochaine cure. Au contraire, si elle est très importante, il sera nécessaire de réduire l'administration suivante. (Laronze & Porisson, 2003).

a.2. Eosinophilie

Elle peut s'observer isolée ou dans un contexte allergique (réaction générale, toxidermie, pneumopathie), en particulier avec la Procarbazine, la Bléomycine, le Méthotrexate. (Andrieu, 1987).

a.3. Lymphopénie et immunosuppression

La lymphopénie peut intervenir parallèlement à la neutropénie, mais, elle est plus brève et moins sévère. L'appréciation du déficit immunitaire induit est difficile car non corrélé au nombre de leucocytes, il ne serait cliniquement significatif que pour une lymphocytose (<0.5 g / l) et /ou associée à une hypogammaglobulinémie (<5g / l). Aucun immunomodulateur ne semble capable, pour l'instant de prévenir ou de récupérer ces déficits immunitaires. La réparation spontanée, à l'arrêt du traitement est lente, la lymphocytose redevient normale en 2 à 4 mois mais la récupération de toute la fonctionnalité immunitaire peut nécessiter un an. C'est alors que l'immunité vaccinale doit être vérifiée et les vaccinations (excluant les vaccins viraux atténués) peuvent être reprises. (Laronze & Porisson, 2003).

IV.3.2.3. Sur la lignée plaquettaire

Le risque plaquettaire est beaucoup moins fréquent, mais il n'est cependant pas théorique, il survient généralement plus tardivement au 15^{ème} jour, et peut durer pendant 21 jours (Coeffic & al., 1998).

a. Thrombopénie

La thrombopénie n'apparaît en général, que pour des doses supérieures à celles entraînant la neutropénie, sauf en cas d'atteinte préférentielle de la lignée des mégacaryocytes.

Le risque hémorragique n'est pas en relation directe avec le nombre de plaquettes mais devient très important si celui-ci est $< 30 \text{ g/l}$ et est majoré en cas de fièvre, de méningite et chez l'enfant. Quand la valeur ci-dessus est atteinte et /ou quand des troubles hémorragiques (fond d'œil, urines, pétéchies) apparaissent, une transfusion de concentrés plaquettaires s'impose. (Laronze & Porisson., 2003).

Le nadir des thrombopénies est souvent retardé par rapport à celui des leucopénies (2 à 4 semaines) et la récupération est plus lente. Il est nécessaire de tenir compte aussi d'une réduction éventuelle des souches totipotentes sous l'action d'une radiothérapie étendue ou d'une chimiothérapie intensive. (Laronze & Porisson., 2003).

b. Hyperplaquettose

Elle peut apparaître avec les dérivés de la pervenche utilisés à faibles doses. (Andrieu., 1987).

c. Anomalies de l'hémostase

Ils sont également possibles :

- La L-asparaginase inhibe les synthèses protéiques hépatiques, en particulier les facteurs vitamino-k dépendants, le facteur V, le fibrinogène et l'antithrombine III. Une surveillance régulière du taux de prothrombine et du fibrinogène est indispensable lors d'un traitement par cette substance.
- La Mithramycine, toxique pour le foie, induit également des anomalies de l'hémostase primaire.

De nombreuses drogues provoquent de telles anomalies mais sans retentissement clinique (Andrieu., 1987).

IV.4. Principaux principes actifs responsables de désordres hématologiques (Voir tableau 2) (Laronze & Porisson ., 2003).

| | |
|--|--|
| Anémie | Rare et peu marquée : Dactinomycine, méthotrexate |
| Granulopénie | Pratiquement tous. Lymphopénie moins marquée avec Vincristine, Cisplatine, Oxaliplatine |
| Lymphopénie | Chlorambucil surtout, Fotémustine, Carmustine, Amsacrine, Mitomycine, Cytarabine, Méthotrexate, Melphalan, Paclitaxel. |
| Troubles de la coagulation hémolyse | Asparaginase Elliptinium |

Tableau 2 : Principaux principes actifs responsables de désordres hématologiques

IV.5. Travaux effectués sur la toxicité hématologique des anticancéreux

La toxicité des médicaments anticancéreux a été clairement établie par des travaux de recherches effectués sur des modèles animaux comme le rat.

Plusieurs études ont démontré que les perturbations hématologiques secondaires à une chimiothérapie anticancéreuse s'intensifient avec le temps et évoluent vers la chronicité sans possibilité de normalisation et que l'association de deux ou plusieurs médicaments anticancéreux potentialise cet effet. (Lahouel & al., 2004).

C'est ainsi que Lahouel et al, 1987, ont constaté qu'une dose unique de Doxorubicine sur les rats wistar femelles a rapidement induit une leucopénie (observée au deuxième jour et persistant jusqu'au huitième jour du traitement) , suivie d'une leucocytose atteignant son nadir 10 à 14 jours après le traitement, une neutropénie et une lymphopénie ont également été notée lors du traitement représentant ainsi un réel risque d'infection (la Doxorubicine est capable de stopper la synthèse de l'ADN et d'interférer la division cellulaire et la multiplication des cellules totipotentes) (Lahouel & al., 1987).

Un traitement associatif avec la Doxorubicine et le 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) induit une plus sévère atteinte hématologique que l'administration séparée des deux médicaments, et ceci par une leucopénie très marquée par une diminution du nombre des lymphocytes (Lahouel & al., 1987).

Un traitement par la Vinblastine et par le Cyclophosphamide produit des perturbations assez profondes dans les formules sanguines, se traduisant par une leucopénie très sévère et précoce, une thrombopénie et une anémie (Lahouel & *al.*, 2004).

Une association de deux médicaments anticancéreux (Vinorelbine, Cisplatine) pour traiter le cancer du poumon a également décelé une neutropénie, une anémie ainsi qu'une thrombopénie (Pereira & *al.*, 2004).

Les consultations des différentes études ayant montré que les modifications hématologiques ont le même profil pour la plupart des médicaments anticancéreux étudiés (Doxorubicine, Daunoubicine, Cyclophosphamide, Vinblastine, Etoposide,...) laissent croire que l'action est généralement médullaire (Lahouel & *al.*, 2004).

Les travaux d'aujourd'hui tendent à utiliser certaines substances reconnues comme antioxydants afin de voir leur effet préventif contre la toxicité des médicaments anticancéreux et notamment la toxicité hématologique. Parmi, on reconnaît les flavonoides : substances d'origine végétale, qui forment une famille de polyphénols, et dont les vertus antioxydants sont reconnues (Torel., 1986).

Conclusion

Conclusion

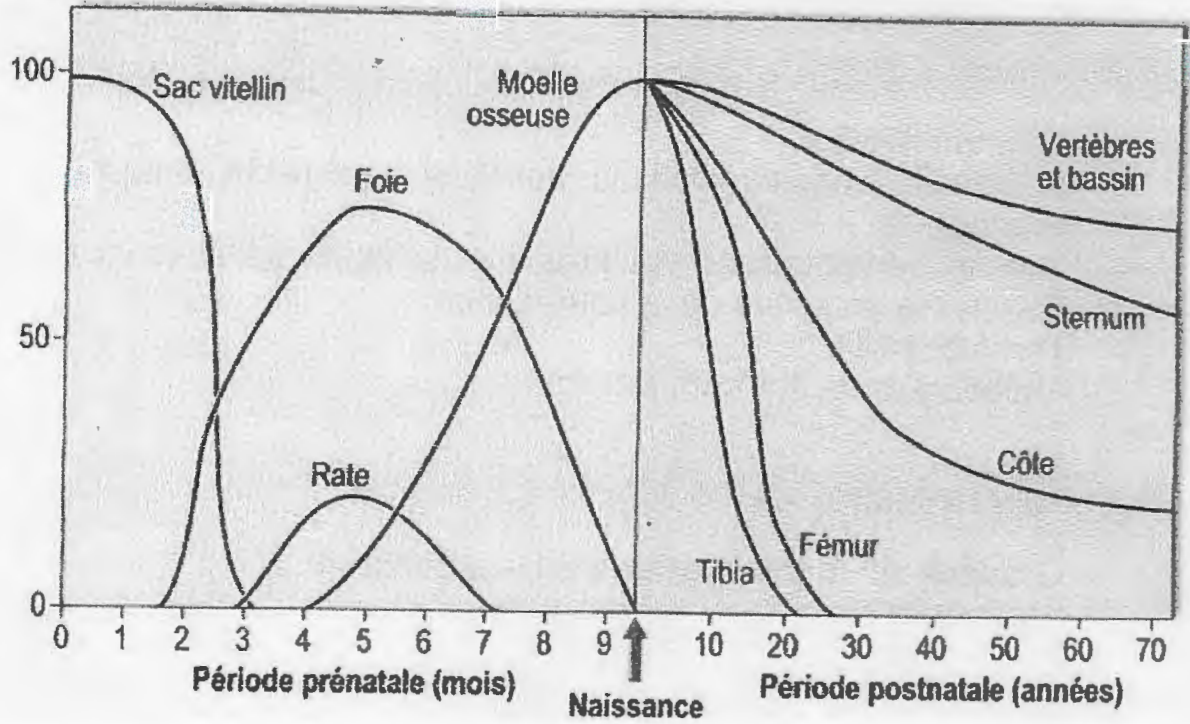
Les différents médicaments anticancéreux n'ont pas une action cytotoxique sélective sur les cellules tumorales, ils agissent également sur les cellules saines notamment les cellules sanguines et donc, induisent une toxicité hématologique qui se traduit par l'atteinte des trois lignées, toutefois, ils affectent moins le nombre de globules rouges que celui de leucocytes (polynucléaires neutrophiles) ou de plaquettes.

Mais, malgré ses effets secondaires, la chimiothérapie reste d'un apport considérable dans le traitement du cancer, elle serait plus bénéfique si on arrive à diminuer ses risques.

A l'avenir, il serait intéressant de compléter notre étude théorique par une étude pratique sur des modèles animaux afin de voir exactement quels sont les médicaments anticancéreux les plus toxiques sur le tissu sanguin, les cellules sanguines les plus visées et les maladies qui les accompagne à long terme.

Annexes

Production de sang (%)



Sites de production du sang chez le fœtus et après la naissance.

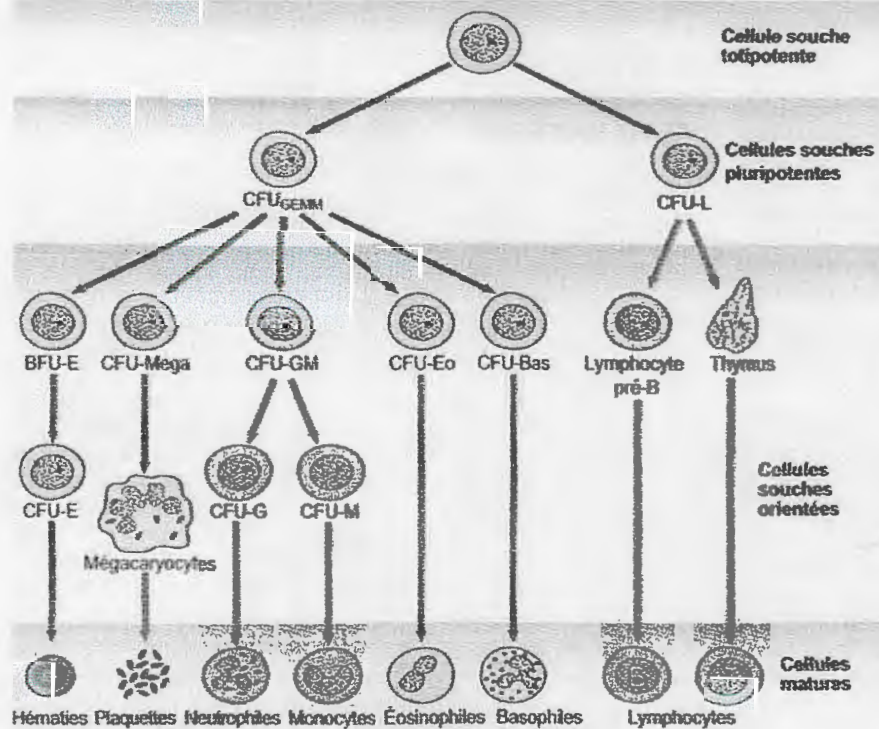


Fig. 3. Hiérarchie des cellules souches. CFU, unités de formation et de développement de colonies (*colony forming units*); BFU : unités d'éclosion précoce (*burst forming units*); G : granulocyte ; E : érythroïde ; M : monocyte ; Eo : éosinophile ; Bas : basophile ; Méga : mégacaryocyte ; L : lymphocyte.

Hiérarchie des cellules souches

| Eléments figurés du sang et paramètres | Valeurs normales |
|--|---|
| Globules rouges | 5 millions/mm ³ |
| Globules blancs : | 5000 à 10 000/mm ³ |
| • polynucléaires neutrophiles | 50% à 75% [(2.10 ⁹ à 4.10 ⁹)/l] |
| • polynucléaires éosinophiles | 1% à 3% [(0,04. 10 ⁹ à 0,4. 10 ⁹)/l] |
| • polynucléaires basophiles | <1% [(<0,04. 10 ⁹)/l] |
| • lymphocytes | 20% à 40% [(10 ⁹ à 4. 10 ⁹)/l] |
| • Monocytes | 3% à 10% [(0,2. 10 ⁹ à 2. 10 ⁹)/l] |
| Réticulocytes | 0,5% à 2% [(20. 10 ⁹ à 80. 10 ⁹)/l] |
| plaquettes | 150 000 à 400 000 / mm ³ |
| Hémoglobine | (13 à 18) g/dl → chez l'homme (12 à 17) g/dl →chez la femme |
| Hématocrite | (0,40 à 0,54) l/l →chez l'homme (0,35 à 0,47) l/l →chez la femme |
| Indices érythrocytaires : | |
| • VGM | (80 à 100) femtolitres (fl) |
| • CCMH | 32% à 38% |
| • TGMH | (27 à 31) picogrammes (pg) |

Numération formule normale de l'adulte

| Etude | Test de l'hémogramme | Intérêt |
|---------------------------|--|--|
| Etude quantitative | Numération des globules rouges | Détermination des anémies et des polyglobulies |
| | Numération des globules blancs | Détermination des hyperleucocytes et leucopénie |
| | Numération des réticulocytes | Classification des anémies : régénératives et arrégénératives (capacité de travail de la moelle osseuse rouge) |
| | Numération des plaquettes | Evaluation de l'hémostase primaire |
| | Dosage de l'hémoglobine | Détermination des anémies |
| | Détermination de l'hématocrite | Détermination des anémies et des polyglobulies |
| | Calcul des constantes érythrocytaires : -VGM -CCMH, TGMH | -Classification des anémies selon la taille des globules rouges (macrocytose, microcytose, normocytose) -Classification des anémies selon la teinte (hypochrome, normochrome) |
| Etude qualitative | Etude de frottis sanguin | -Etude de l'état des globules rouges, globules blancs, des plaquettes. -Etude de l'équilibre leucocytaire -Recherche des parasites sanguins. |

Intérêt des paramètres de l'hémogramme

| Organe | Pourcentage (%) |
|-------------------------------------|-----------------|
| Bronches | 17 |
| Harynx | 5 |
| Cavité buccale Pharynx- œsophage | 16 |
| Rectum -Colon | 13 |
| Peau | 13 |
| Prostate | 9 |
| Vessie | 6 |
| Estomac | 6 |
| Lymphome Leucimie | 6 |
| Rein | 3 |
| Foie – Voie biliaire Pancréas | 3 |
| Testicule | 1 |
| Divers | 2 |

Incidences des cancers par organes en (%) chez le masculin

| Organe | Le pourcentage (%) |
|------------------------|--------------------|
| Sein | 26 |
| Peau | 16,5 |
| Utérus | 16 |
| Rectum - Colon | 13 |
| Lymphomes - Leucémies | 6 |
| Estomac | 4 |
| Ovaires | 4 |
| Vessie - Rein | 4 |
| Foie – Voies biliaires | 3 |
| Pancréas | |
| Cavité buccale | 2 |
| Pharynx - Oesophage | |
| Branches - larynx | 2 |
| Divers | 3,5 |

Incidences des cancers par organes en (%) chez la femme

Bibliographie

Références

1. Abiyl, Dondout, Zekri A, Caoui M, Bernrais, Processus métastatiques, 2001.
2. Alson Rakoto O, Ratsitorahina M, Pfister P, Laganier R, Dromigny J.D, Estimations des valeurs normales de l'hémogramme à Madagascar, 2005.
3. Andrés E, Affenberger S, Vinzro S, Noel E, Kabtenbach et Schbenger, Prise en charge de macrocytose chez la personne âgée, 2005
4. Andrieu Jean Marie ; Traitements actuels des cancers, office de publications universitaires, Alger, 1987.
5. Andrieu Jean Marie, Pierre Colonna, Raphaël Lévy ; Cancers guide pratique d'évaluation, de traitement et de surveillance, Estem, 1997
6. Auclerc Gérard, mini encyclopédie d'hématologie, Maloine S.A, 1980
7. Arlet Philippe, pathologie iatrogène, Masson, paris, 2003
8. Ayoub Josef, La chimiothérapie, 2005
9. Beers Markh, Robert Berkoue, manual of diagnosis and therapy, d'après, Paris, 1999
10. Bergerat J.P, Dufour.P, Oberling.F, guide pratique d'onco-hématologie, heures de France, 1996
11. Berrebi William, diagnostic et thérapeutique, guide pratique de symptômes à la prescription, Estem, 2005
12. Bernard J, Jean paul lévy, bruno varet, Jean pierre clanvel, Jean Didier Rain, yvette Sultan ; Abrégés d'hématologie, 9 édition, Masson, Paris, 1980
13. Bernard.J, hématologie 9^e édition, Masson, paris, 1998
14. Berthou Christian, hémogramme, 2005
15. Bithel T.C, Wintrob M, drug induced aplastic anemia, 1967
16. Bottin.S.A. Vidal[®], 67^{eme} édition, 1991
17. Bounillon Antoine, pédiatrie, Masson, paris, 2003
18. Coeffic. D, E.C Antoine, D. Khayat, encyclopédie pratique de médecine AKOS, Elsevier, paris, 1998
19. Cohen .Y ; Pharmacologie, 4 edition, Masson, Paris, 1997 .
20. Colombat .Ph, Ch binet, I.des bois, J.P Lamagnere ; hématologie pratique, Doin, 1991

21. Conlange Christian, Jean louis davin ; urologie et cancer, John libbey Eurotext, 2004
22. Cotten. Y ; Abrégés de pharmacologie, 4 édition, Masson, Paris, 1997
23. Desmarteaux Daniel, Yves Quenneville, Yasno Konishi, procédés de purification des taxanes extraites de sources naturelles, 2007
24. Demaille Alain, Cappelere paul ; encyclopédie des cancers : prévention et diagnostic des cancers, Medecine sciences flammariion, 1989
25. Domart et Boumouf, Nouveau Larousse médicale, Larousse, 1990
26. Dominique Gannet, Laurent El Kain , Samni Zard ; Etude des nouvelles réactions radicalaires : Applications à la synthèse des alcaloïdes, 2004 , pages 216
27. Etchard Jacqueline et Daly Nicolas ; Soins infirmiers en oncologie, Privat, 1986
28. Ferrer Danièle Bentué ; Pharmacologie des anticancéreux, 2002
29. Frank Clu ; Toxicologie, Masson, Paris, 1992
30. Fridman Hervé, cancer : les grands progrès, 2006
31. Garban et Barro ; Guide pratique d'hématologie, Masson, 2003
32. Gériatrice Mathilde Gissebercht HEGP, Chimiothérapie chez le sujet âgée, 2007
33. Giovanelli heriberto Bruzzoni, Médicaments anticancéreux, paris^{lesit}, pages 90
34. Gounelle Hugues, Loraux Nicole; L'homme : introduction aux soins infirmiers, En.A.P, 1991
35. Heron JF, la chimiothérapie, France, 2003, pp : 15 : 34 .
36. Hillon Patrick, le jeune. Cl, Aubert.P, Cassassus.Ph, Laville .M, Paille. F, P.Quenean, J.M Segrestaa, J.C-Verwaede, D. Vital-Durnand ; thérapeutique de la physiologie au traitement, Frison-roche, paris, 1994
37. Hoerni Bernard, Anne Mortureux, Gay Kantor ; soins infirmiers aux personnes atteintes d'hémopathies et de cancers, 2^oédition, Masson, Paris, 1999
38. Howard.R. Martin, Hamilton Peter.J; hématologie, Elsevier, 2004
39. Jolliet Pascale, Martine Fantaine, Brigitte Herlin ; pharmacologie et soins infirmiers 2^oédition, Masson, paris, 2002
40. Khayat D, Rixe. O ; Chimiothérapie anticancéreuse : protocoles et traitement des effets secondaires, Arnette, 1994
41. Khayat D, Waxman J, Antoine EC; Cancer Chemotherapy treatment protocols, Black Well and science, 1998

42. Lacave Roger, Larsen Chrstian Jaques, Robert Jaques ; Cancérologie fondamentale, John Libbey Eurotext, 2005 pages 437
43. Lahouel M, Viotte G, Sumereau E, Morin J.P, Fillastre J.P, Hématotoxicity of Doxorubicin and CCNU and of their association in rats, Bioscience Ediprintinc, 1987;593:599
44. Lahouel M, Boulkour S, Segueni N, Fillastre. J.P, Effet protecteur des flavonoides contre la toxicité de la vinblastine, du cyclophosphamide et du paracétamol par inhibition de la peroxydation lipidique et augmentation du glutathion hépatique, Elsevier, 2004 ; 314-322
45. Laronze et Porisson; *Traité de chimie thérapeutiques des médicaments antitumoraux et prescrites dans le traitement des cancers, TÈC et DOC, 2003.*
46. Lechat Paul, Fabien Calvo, Patricia Decréroux, Jean Paul Giroud, George Lagier, Philippe Lechat, BernardRouveix, Simon Weber ; Abrégés de pharmacologie médicale 5^eédition, Masson, Paris, 1990
47. Lefrère François ; Hématologie et transfusions, Estem, 2005
48. Lévy Jean Paul, Bruno Varet et Béatrice Descamps ; physiologie humaine 2^eédition, Flammarion medecines sciences, paris, 1983
49. Liotta L.A, Steeg P.Set Stelter Stevenson W.G; cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation cell, 1991
50. Loichot C, Les anticancéreux cytotoxiques, Faculté de médecine ded Strasbourg, 2006
51. Mathieu Nicole Tubiana; Cancers: Prévention et dépistage, Masson, Paris, 2002
52. Mehta A.B et A.V Moffbrand; Hematology at a glance, 2000
53. Mehta Atulb, Victor hoffbrand; hematology 1^eédition, Boeck université, 2003
54. Morolla Myriam, Robert Guérin ; oncologie et sois infirmiers, Lamarne, 2003
55. Naudin Claude, Nicole Grumbach ; Larousse médicale, Larousse-Bords /Her, paris, 2000
56. Perlemuter Léon et Perlemuter Gabriel ; guide thérapeutique, Masson, Paris, 2006
57. Philip.T, Biot.Ch ; soins en cancérologie, Arnette, 1994
58. Piette M, Piette C, Abrégé de cytologie et de physiologie hématologique, Masson et CIE, 1975
59. Poupon M.F ; évolution des tumeurs malignes, pour la science, 1990

60. Preira José Rodrignes,Sandro J Martuis,Sueli M Nikaedo and Flora K Ikari,BMC cancer :Chimotherapy with cisplatin and vinorelbine for elderly patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC),2004
61. Rouquette Claude; médecine, chirurgie et soins infirmiers, Lamarne, 2002
62. Serradinigni André ; Manuel de thérapeutique médicale, Masson, Paris, 1985
63. Shorderat Michel et collaborateurs ; Pharmacologie, office des publications universitaires, Alger, 1992
64. Schveitzer Nicolas Daly, oncologie clinique, Masson, paris, 1998
65. Scotté Florian, Colonna pierre, Jean Marie Andrieu ; oncologie, Ellipses, 2002
66. sherwood ; physiologie humaine 2^eédition, Boeck & Larcier s.a, Bruxelles, 2006
67. Smaïli Farida ; Abrégés d'hématologie, l'office des publications universitaires, Alger, 2005
68. Solary Eric,Jean Paul Belon,Hématologie,Masson ,1999
69. Speath Dominique ; anémie en oncologie, John Libbey Eurotext, 2004
70. Tertian Gérard ; hématologie/endocrinologie ITEM 316
71. Theml Harald ; Atlas de poche d'hématologie, Flmmarion Medecine-sciences, 1986
72. Torel J, Antioxidant activity of flavonoides and reactivity with peroxy radical. Photochem 1986, 25:383
73. Valensi F, encyclopédie médicochirurgicale, 2005
74. Vallet Jean-Luc ; manuel de médecine, chirurgie, psychiatrie 2^eédition, Lamarne, 1999
75. Yaker Abdenour ; oncologie générale, office des publications universitaires, Alger, 1985
76. Zittoun R, Samama M, Marie J.P ; manuel d'hématologie 4^eéditions,Doin, paris, 1993
77. Zittoun R, Samama M, Marie J.P ; manuel d'hématologie 5^eédition, Doin, paris, 1998

Nom et prénom :

- BEN ELMEDJDOUB Rima
- BENNANE Khadidja
- BOUZIT Imane

Date de soutenance :

Juin 2008

Titre : Anticancéreux et hématotoxicité**Nature du diplôme : Diplôme d'Etude Supérieurs (D.E.S)****Option : Biochimie****Résumé :**

La chimiothérapie occupe aujourd'hui une place importante, et que nul ne saurait contester, dans la stratégie thérapeutique du cancer. Malgré l'utilisation fréquente de celle-ci les produits de la chimiothérapie n'affectent pas seulement les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules normales à division rapide de l'organisme, surtout les cellules sanguines.

Les mots clés : cancer, chimiothérapie, hématotoxicité.**Summary:**

Chemotherapy occupies an important place today, and that no one does not sourait to dispute, in the therapeutic strategy of cancer. In spite of the frequent use of this one the products of chemotherapy do not affect only the cancer cells, but also the normal cells with fast division of the organization, especially the blood cells.

ملخص:

العلاج الكيميائي يحتل حاليا مكانة هامة حيث لا يمكن الإستغناء عنها في البرنامج العلاجي للسرطان، و مع الإستعمال الكثير لها، تاتير المواد المستعملة فيها لا يقتصر على الخلايا السرطانية فحسب بل يتعداه إلى الخلايا السليمة ذات الإنقسام السريع خاصة خلايا الدم.