

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

Université M'Hamed BOUGARA Boumerdes



FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de Fin d'Etude

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Domaine: sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité: Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

l'Effet de la chimiothérapie (oxaliplatine et capécitabine) sur la fonction rénale et hépatique et quelques paramètres plasmatiques dans le cas d'un cancer du côlon dans la région de Tizi-Ouzou.

Présenté par :
Mlle HAND LINA

Mlle TADRISTE IMANE

Soutenue le 01/07/2019 devant le jury composé de:

Mr BENMOULOU A
Mme REZKALLAH N.
Mme NEMIRI N

MCB (UMBB)
MAA (UMBB)
MAA (UMBB)

Président
Examinatrice
Promotrice

Promotion:2018/2019

Liste Abréviations

% : Pourcentage.

5 FdUMP :5 fluoro-2'désoxyuridine monophosphate

5 FUTP : 5-fluoro-uridine triphosphate

5'-DFUR : 5'déoxy-5fluorouridine

ADN : L'acide désoxyribonucléique

AICR: l'American Institute For Cancer Research.

AKT: v-aktthymoma (AKT8) viral; Oncogene homolog (mouse).

ALAT : Alanine amino transférase.

an : année

APC:AdenomatousPolyposis Coli

ASAT : Aspartate amino transférase.

BAX : BCL 2 Associated Protein.

C : cure

CC : cancer colon

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CIMP: CpG Island Methylation Phenotype.

CIN : L'instabilité chromosomique

Cm: centimeter

Co2 : Dioxyde de carbone.

CTR1 :Copper Transporter Receptor 1

DACH : un groupement 1,2 diaminocyclohexane

DCC:Delete in Colorectal Cance

EDTA : Acide éthylène-diaïne- tétra- acétique.

EDTA : Acide éthylène-diaïne- tétra- acétique.

EGFR :epidermal growth factor receptor

ESM :Erreur standard à la moyenne.

FCA :Foyer de cryptes aberrant

FNS : numérotation de Formule Sanguine

GB : Globule blanc.

GB : les globules blancs

GOT : Transaminase glutamate oxaloacétique.

GPT :transaminase glutamique pyruvique

GR :Globule rouge

hCTR1 :human Copper Transport Protein1

Hgb :Hémoglobine

HNPCC :Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

i.v. : Perfusion intraveineuse

IMS : Instabilité microsatellitaire

K-RAS :Les mutations somatiques activatrices du proto-oncogène

LOH+ :Loss of Heterozygoty

m: mètre.

MDH :Malate déshydrogénase.

MLH1: MutL homolog 1.

mm :mélmètre

MMR:Mismatch Repair

MSI+ :microsatelliteinstability

mTHF : méthylène-tétrahydrofolate

MYH: myosinheavy polypeptide.

NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide.

NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide.

OCT1 et OCT2 :Organic Cation Transporter

OMS : Organisation mondiale de la santé.

P53 :protéine 53

PAF (FAP) : Polypose Adénomateuse Familiale (Familial AdenomatousPolyposis)

PI3K :phosphotyrosine 3 kinase

PLT : Plaquette.

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2

R1 tampon

R2substrat

R3 : enzymes

RAS: Relative Allele Signal ou Relative Allele Strength

SAMD2: Mothers against decapentaplegic homolog.

SMAD 4: SMA and MAD-related protein 4

TCF 4:ternarycomplex factor 4

TCMH :Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

TGF-β: Tumor Growth Factor beta.

TP53:tumor suppressor protein 53.

TS :thymidilate Synthase

VGM : Volume Globulaire Moyen

WNT: Wingless-type MMTV integration site family member

μl : micro litre.

μm: micro mètre.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Aspect anatomique du côlon (Drake et al ., 2011)	1
Figure 2: Histologie élémentaire de la paroi colique. (Dominique Wendum ,2014).....	2
Figure 3: Néoplasie colorectale à différents stades (deJonge et al .,2012).....	3
Figure 4 ; Aspect macroscopique des polypes (Müller, 2000).....	4
Figure 5: Aspect macroscopique des adénomes (O'Brien et al ., 1990).	5
Figure 6 : Histologie des adénomes conventionnels (Yamada ,2012)	5
Figure 7: Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques (Collège Français des pathologistes ,2012).....	6
Figure 8: Mécanisme moléculaire du Cancer colique (Walther et al ., 2009).....	9
Figure 9: Structure de l'oxaliplatine (Walther et al ., 2009).....	14
Figure 10: Réactions d'hydrolyse non enzymatique de l'oxaliplatine (Kweekel et al ., 2005).15	
Figure 11: Transporteurs OCT2 & MATE1. (Yonezawa , 2011)	16
Figure 12: Schéma du mécanisme d'action de l'oxaliplatine (Holzer et al ., 2006).	17
Figure 13: Illustration des différents types d'adduits entre les dérivés de platine l'ADN (Nuhrich 2008)	17
Figure 14: Structure de capécitabine(XELODA ^R) (Sportes et al .,2013).	18
Figure 15: Activation enzymatique de la capécitabine(Bajetta et al .,1996)	19
Figure 16: Mécanisme d'inactivation de la TS par 5-FU et ses conséquences (Longley et.2003)	20
Figure 17: Mucite(Hoerni,2003)	21
Figure 18: Syndrome mains-pieds (Lassere , 2004)	21
Figure 19: Représentation schématique Métabolisme hépatique des médicaments.(Chang et Schiano, 2007)	22
Figure 20: Histogramme des variations des Plaquettes chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.	32
Figure 21: Histogramme des variations de Globules blanc chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.....	34
Figure 22: Histogramme des variations d'Hémoglobine chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.....	35
Figure 23: Histogramme des variations de L'ASAT chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.	36
Figure 24: Histogramme des variations de L'ALAT chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.	37
Figure 25: Histogramme des variations d'urée chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.	38
Figure 26: Histogramme des variations de la Créatinine chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.....	39

LISTE DES TABLEAU

Tableau I: Les produits utilisés (selon les fiches techniques respectives).....25

Tableau II: Description de l'oxaliplatine et la capecitabine administrés aux patients26

Table des matières

INTRODUCTION

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I.1. Etude anatomie-histologie du côlon.....	1
I.2 Physiologie du côlon.....	2
I.3. Développement du cancer du côlon.....	3
I.3.1. physiopathologie.....	3
I.3.2. Cancérogenèse du cancer du côlon.....	6
I.4. Facteurs de risque pour le cancer du côlon.....	10
I.4.1. Les sujets à risque moyen.....	10
I.4.2. Les sujets à risque élevé.....	10
I.4.3. Sujets à risque très élevé.....	10
I.4.4. Les facteurs environnementaux.....	12
I.5. Traitement.....	12
I.5.1. Chirurgie.....	12
I.5.2. Chimiothérapie.....	13
I.5.3. Caractéristiques et mode d'action de la chimiothérapie du cancer du Côlon.....	13
I.5.3.1. Oxaliplatine.....	13
I.5.3.2. Capécitabine (XELODA ^R).....	18
I.6. Physiologie du foie.....	21
I.7. Physiologie du rein.....	23

PATIENTS ET METHODES

II.1. L'objectif de l'étude.....	24
II.2. Patients et Méthodes.....	24
II.3. Méthodes.....	26
II.3.1. Mesure des paramètres hématologiques (FNS).....	26
II.3.2. Mesure des paramètres biochimiques.....	27

II.3.3. Les dosage biologique (FNS).....	27
II.3.4. Dosage des transaminases hépatiques	27
II.3.4.1. Transaminase ALAT (GPT)	28
II.3.4.2. Transaminase ASAT (GOT).....	28
II.3.5. Urée	29
II.3.6. Créatinine sanguine (ou créatininémie).....	29

RESULTATS & DISCUSSIONS

III.1. L'effet de la chimiothérapie sur les Plaquette sanguine	32
III. 2. L'effet de la chimiothérapie sur les globules blancs	34
III.3. l'effet de la chimiothérapie sur d'Hémoglobine.....	35
III. 4. L'effet de la chimiothérapie sur l'ASAT.....	36
III. 5. L'effet de la chimiothérapie sur l'ALAT	37
III. 6. L'effet de la chimiothérapie sur l'urée	38
III.7. L'effet de la chimiothérapie sur la créatinine.....	39
CONCLUSION	41

BIBLIOGRAPHIE

Index

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Introduction :

Actuellement, le cancer constitue un des problèmes majeurs de santé publique à l'échelle planétaire tant dans les pays développés que ceux en voie de développement. Il est l'une des principales causes de mortalité au niveau du globe selon l'OMS (**Maamri , 2016**).

Le cancer du côlon, un cancer qui se développe dans le gros intestin est le troisième cancer le plus répandu, chez les deux sexes, dans le monde, après les cancers du poumon et du sein. En épidémiologie, l'incidence désigne le nombre de nouveaux cas d'une maladie apparus durant une période de temps donnée. Le cancer du côlon est fréquent chez les hommes que chez les femmes avec une estimation de 1.84 million nouveaux cas diagnostiqués en 2018 selon GLOBOCAN (Le Centre international de Recherche sur le Cancer) par rapport à 18 million d'incidence de cancer ce qui représente 10.2%. Selon GLOBOCAN, le cancer du côlon va augmenter au fil des ans, 6,2 millions de nouveaux cas seront probablement enregistrés en 2040.

En Algérie, le cancer du côlon est au quatrième rang pour les deux sexes soit dans l'incidence ou la mortalité .En 2018, 3201 nouveaux cas du cancer du côlon ont été diagnostiqués ce qui représente 6.2% du total .Chez l'homme, l'incidence est de 1675 cas soit 7,2% après le cancer du poumon et prostate. Chez la femme, l'incidence a été de 1526 cas soit 5,3% après le cancer du sein (**IARC, 2018**). Des études montrent que la proportion de nouveaux cas de cancer du côlon est en augmentation avec une prévalence de 4450 cas en 2025 par rapport à 2034 cas en 2015. (**Hamdi et al ., 2015**)

Aujourd'hui, la prise en charge du patient cancéreux regroupe des traitements multiples et variés seuls ou combinés à savoir : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie ainsi que la thérapie ciblée (**Soulie et al ., 2015 ,Gligorov et al ., 2017**).

La chimiothérapie est une stratégie qui cherche à supprimer le processus de cancérogenèse dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses par l'emploi de divers médicaments anticancéreux applicables seul ou en combinaison (**Johnson et al ., 2009**). Même si les traitements chimiothérapeutiques ont largement contribué à l'amélioration de la survie de patients atteints d'un cancer, leurs toxicités envers les cellules normales à renouvellement rapide tel que les cellules de la moelle osseuse provoquent un grand nombre d'effets indésirables inévitables et qui peuvent être fatales pour l'organisme (**Delavigne , 2009**). L'influence exercée par les effets toxiques des anticancéreux

INTRODUCTION

sur les paramètres biochimiques est variable et proportionnelle au degré de toxicité (**Ali et al ., 2014**).

Le travail de recherche que nous avons mené a pour objectif d'évaluer l'effet de la chimiothérapie (oxaliplatine et capécitabine) sur la fonction hépatique et rénale et sur quelque paramètres plasmatiques (urée, créatinine ,ASAT ,ALAT ,plaquettes, hémoglobine, globules blancs) en cas de cancer du côlon pendant six cures de chimiothérapies à l'hôpital NEDIR MOHAMED CHU TIZI OUZOU service oncologie.

Notre travail est réparti en quatre parties :

- une partie théorique (rappelles bibliographiques).
- une partie pratique (Patients et Méthode) .
- une partie Résultats et discussion.
- une partie conclusion générale qui résume les résultats obtenus ainsi que les perspectives à envisager.

I

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Etude anatomie-histologie du côlon

I.1.1. Anatomie du côlon

Le côlon est un tube musculaire et muqueux situé dans l'abdomen et mesurant environ 1,5m de long et 6,5 cm de diamètre. Cette partie de l'intestin commence à la vulve Bauhin (fin de l'intestin grêle) et se termine au rectum, il élabore et véhicule la matière fécale (Steven et Lowe ,1992). Il forme un cadre, appelé cadre colique, et se divise en quatre segments :

- **Le côlon droit, appelé aussi côlon ascendant**, est situé du côté droit du corps. Il commence par le cæcum qui relie le côlon à l'intestin grêle et se prolonge vers le haut jusqu'au côlon transverse,
- **Le côlon transverse** traverse la partie supérieure de l'abdomen et relie le côlon droit au côlon gauche,
- **Le côlon gauche, appelé aussi côlon descendant**, longe le côté gauche du corps, part du côlon transverse et se prolonge vers le bas jusqu'au côlon sigmoïde,
- **Le côlon sigmoïde**, dernière portion du côlon, il relie le côlon gauche au rectum
- **Le rectum**, partie terminale de gros intestin (Figure 1). (Arne et Nicole, 2002).

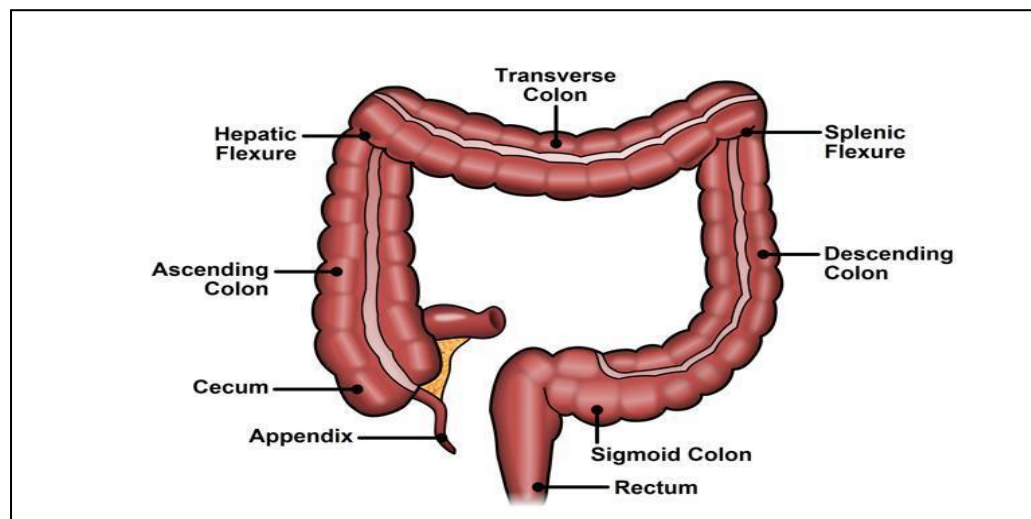


Figure 1: Aspect anatomique du côlon (Drake et al ., 2011)

I.1.2. Histologie du côlon

Comme l'ensemble du tube digestif, la paroi colique est constituée de quatre couches, ou tuniques, caractéristiques du tube digestif (Figure 2) :

- **La muqueuse**, couche la plus interne, est constituée d'un épithélium de revêtement qui s'invagine en glandes ou cryptes de Lieberkuhnien et d'un tissu conjonctif sous-jacent très lâche, riche en tissu lymphoïdes, le chorion. Les glandes de Lieberkühn sont constituées de plusieurs types de cellules : les cellules caliciformes, qui sécrètent le mucus intestinal, les cellules absorbantes et les cellules souches, qui permettent le renouvellement cellulaire. Cette muqueuse est le siège d'échanges entre la lumière intestinale et l'intestin. Ces échanges concernent essentiellement les ions (sodium, potassium, bicarbonate, chlore), et l'eau,

- **La sous muqueuse** est constitué de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques,

- **La musculouse** comporte deux couches de tissus musculaires lisses qui assurent les mouvements permettant l'excrétion des matières fécales. Entre ces deux couches se situe le plexus nerveux d'Auerbach,

- **La séreuse ou adventice** forme la couche tissulaire la plus externe du gros intestin, c'est une membrane très fine sécrétant liquide aqueux, facilitant son glissement contre les organes présents dans l'abdomen (Schäffler et al., 2004).

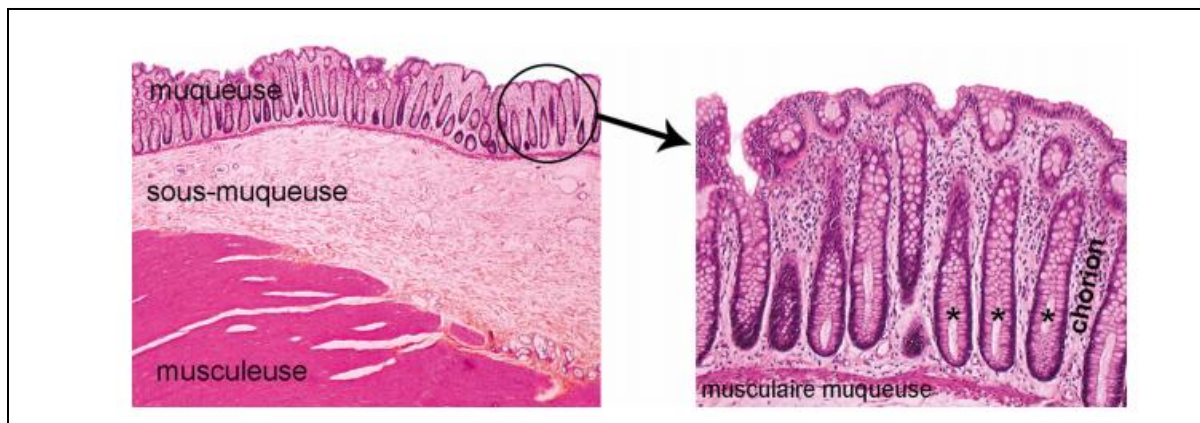


Figure 2: Histologie élémentaire de la paroi colique. (Dominique Wendum ,2014)

I.2 Physiologie du côlon

En peut résumer les fonctions du côlon en :

- Absorption : Le côlon facilite l'absorption des électrolytes (sodium, chlore...) et l'eau et en rendant les selles solides. A l'état normal il absorbe 1350 ml d'eau provenant par l'intestin grêle.
- Fermentation : Le côlon Complète le processus de digestion qui se déroule principalement dans l'intestin grêle. Les polysaccharides ou fibres non digérés présents dans l'alimentation sont

décomposés par la fermentation bactérienne, Ceux-ci peuvent être absorbés par le côlon par diffusion passive.

- Stockage les selles : stockage et Compactage des matières fécales et déplacer les déchets vers le rectum.
- Le côlon loge de nombreuses bactéries aidant à la digestion et produisant de la vitamine K qui favorise la coagulation sanguine. (Selmani, 2013).

I .3.Développement du cancer du côlon

I.3.1. physiopathologie

Le cancer du côlon est un adénocarcinome dans l'immense majorité des cas (97%), c'est-à-dire que c'est un cancer développé aux dépens de l'épithélium (revêtement superficiel) de la muqueuse du côlon, épithélium qui s'invagine pour former les glandes (ou cryptes) de Lieberkühn. La première étape du développement du cancer du côlon est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique (**Figure 3**).

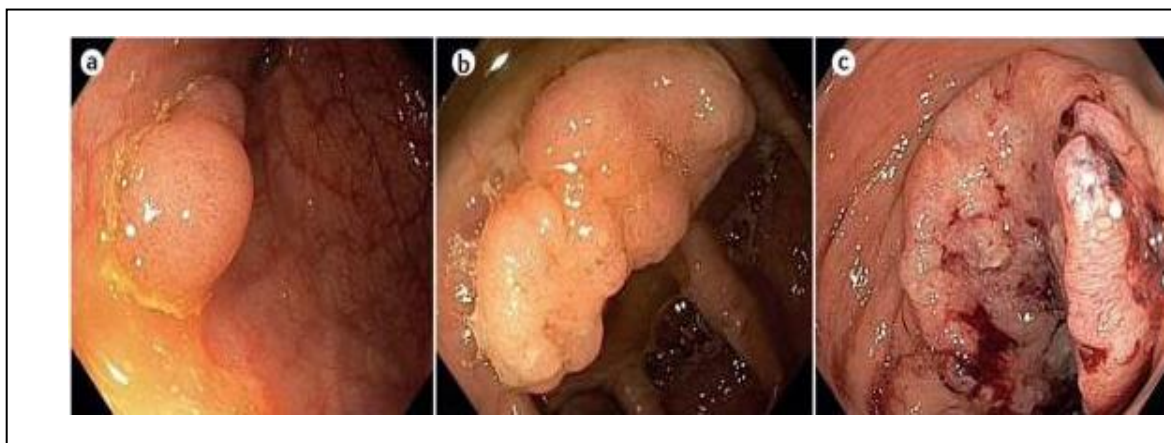


Figure 3: Néoplasie colique à différents stades. (deJonge *et al.* ,2012)

(a) Un petit adénome sessile. (b) Un adénome sessile avancé, plus grand. (c) Un grand carcinome sigmoïde ulcératif en forme de coupelle. La tumeur couvre la majeure partie de la circonférence, mais n'a pas encore entraîné d'obstruction importante de la lumière.

Au plan morphologique, la première anomalie décelable est:

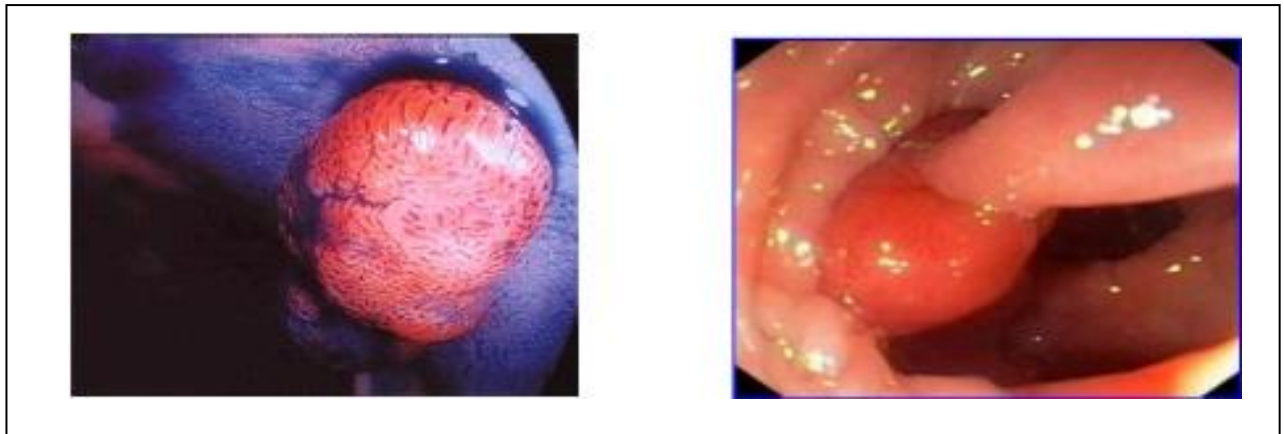
I.3.1.1.Foyer de cryptes aberrant

Ce sont des lésions pré-néoplasiques, qui constituent les précurseurs morphologiques les plus précoces des néoplasies épithéliales. Les foyers de cryptes aberrantes (FCA) sont composés de larges cryptes recouvertes d'un épithélium épaissi pauvre en mucine . (Heresbach *et al.* ,1998 , Heresbach *et al.* , 2003)

La prolifération anormale de cellules immatures incapables d'envahir le chorion tend à s'accumuler dans et au-dessus de la muqueuse et aboutit à la formation d'un polype adénomateux.

I.3.1.2. Les Polypes

Un polype est une excroissance développée sur une muqueuse. 70 à 75% des polypes sont susceptibles d'évoluer en carcinome (polypes adénomateux), les 25-30% restant n'évolueront jamais en carcinome. (Aparicio , 2007). A 65 ans, un tiers de la population est porteur d'au moins un polype .ce terme désigne a la fois des tumeurs vrais et des formations pseudo tumoral. Elles ont en commun d'être en saillie dans la lumière intestinal (Müller, 2000) .elles peuvent être sessile (base d'implantation large) ou pédiculées (tige d'implantation) et peuvent correspondre a des lésions épithélial non conjonctives (Figure 4).



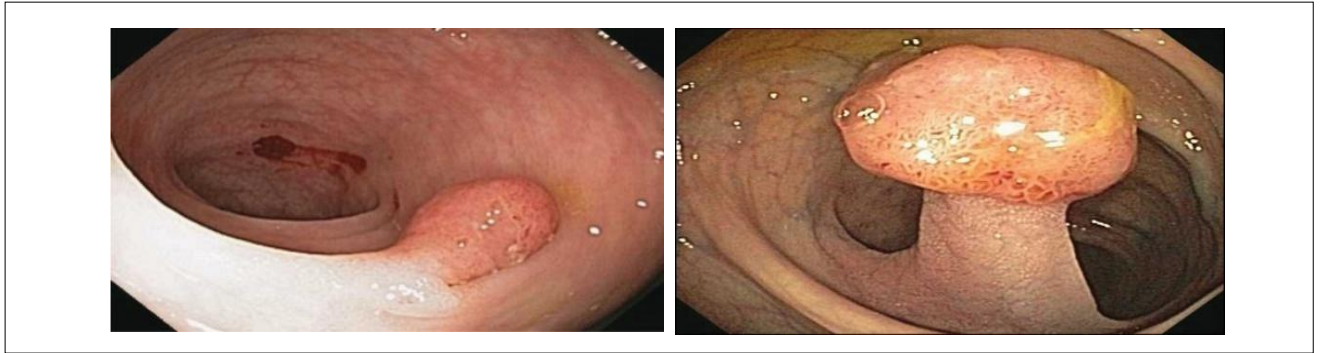
Polype sessile

Polype pédiculées

Figure 4: Aspect macroscopique des polypes. (Müller, 2000)

I.3.1.3. Les Adénomes

Ce sont des lésions néoplasique constituées par une prolifération épithélial qui peut être strictement bénignes, ou qui peut présenter des altérations dysplasique modérées ou sévères, et parfois même des foyers carcinomateux .Ces adénome représente des lésions importante dans la carcinogenèse colique. En coloscopie ils prennent un aspect de polype sessile ou pédiculé, avec une coloration rouge ou rosé (Figure 5) (brenner et al ., 2007) leur taille varie de 2 mm a 4 ou 5cm, mais en générale elle n'excède pas 1cm. Lorsque la participation villeuse est importante, on observe une lésion en nappe sessile, étendue sur 2 a 3 cm.(shinya et wolff, 1979 ,Morson et al .,1983 ,Jasse et Sobin ,1998).



Adénome tubulaire

Adénome tubulovilleux

Figure 5: Aspect macroscopique des adénomes (O'Brien et al ., 1990).

Les adénomes se présentent sous trois formes histologiques différentes: tubuleuse, vilieuse, et tubulovilleuse.

- Adénomes tubulaires sont des lésions arrondies, mesurant de 0.5 à 2cm de diamètre reposé sur un pied de muqueuse normale.
- Adénomes vilieux ont un aspect en touffes d'algues, une épaisseur de +/-0.6 cm et un diamètre de 1à 5 cm.
- Les adénomes tubulovilleux qui sont des lésions surélevées sur une base de muqueuse normale présentant à la fois une structure tubuleuse et vilieuse (**Figure 6**). (JULIE,2008)

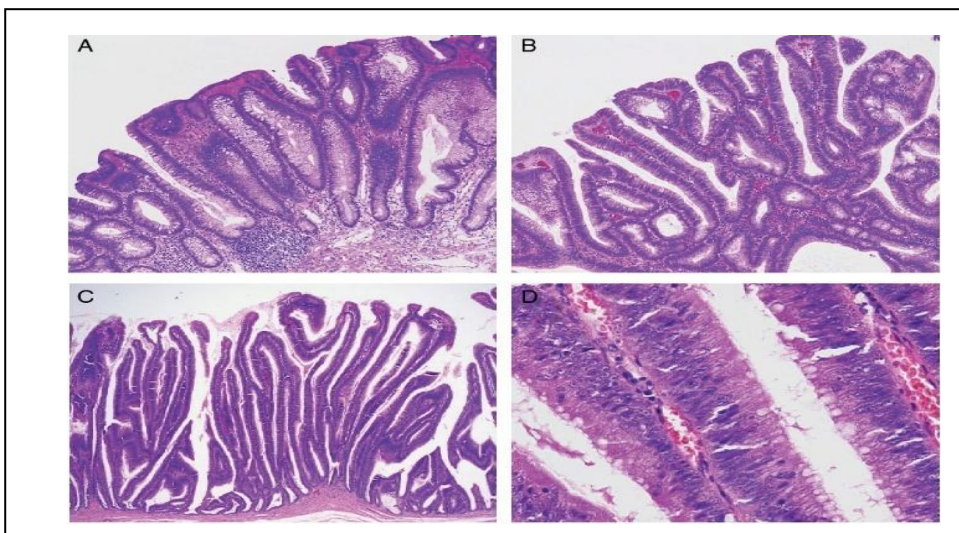


Figure 6: Histologie des adénomes conventionnels. (Yamada ,2012).

(A – D) Histologie représentative des adénomes tubulaire (A), tubulovilleux (B) et vilieux (C, D). L'adénome tubulovilleux montre un mélange de structures tubulaires et vilieuses (B). L'adénome vilieux est constitué de processus hauts avec un mince noyau fibrovasculaire et une doublure de cellules tumorales cylindriques montrant une atypie cellulaire légère .

I.3.1.4. L'adénocarcinome

a. Adénocarcinome in situ

Lorsque la prolifération cellulaire dépasse la membrane basale et envahit la muqueuse, le Cancer est dit in situ (par opposition aux autres épithéliums dans L'organisme humain), car il n'y a pas de lymphatiques dans la muqueuse donc pas de risque métastatique. (Bosset et al ., 2005).

b. Adénocarcinome invasif

Le foyer d'adénocarcinome est d'abord superficiel, strictement intra muqueux, limité au chorion entourant les glandes, sans franchissement de la musculaire muqueuse mais dès que les lésions dépassent la musculaire muqueuse, on peut parler d'adénocarcinome invasif.

A savoir que seuls les adénocarcinomes qui dépassent la musculaire muqueuse sont susceptibles d'engendrer des métastases. Après franchissement de la musculaire muqueuse, le foyer d'adénocarcinome s'étend progressivement en profondeur dans la paroi colorectale (Figure 7)(Bosset et al ., 2005

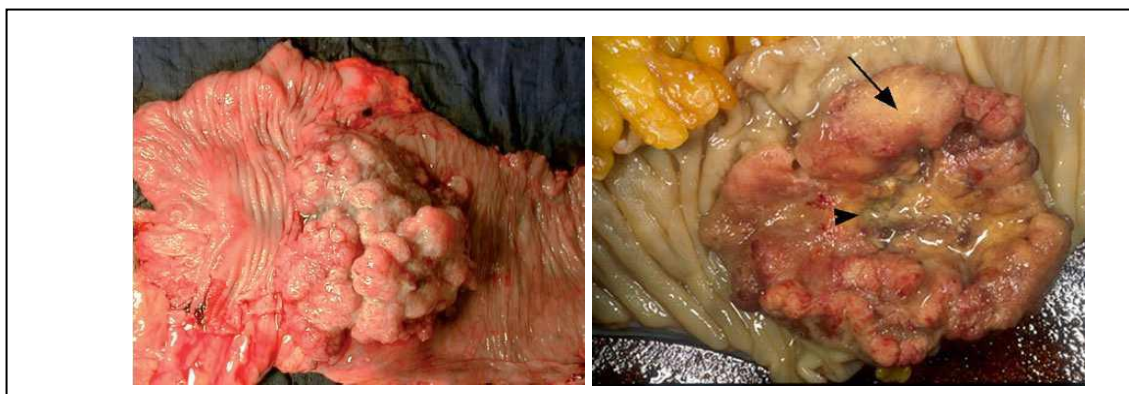


Figure 7: Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques (CFP ,2012)

I.3.2.Cancérogenèse du cancer du côlon

L'étude des altérations génétiques, somatiques et, constitutionnelles, associées aux cancers du côlon a permis d'individualiser trois mécanismes moléculaires à l'origine du processus de cancérogenèse du cancer du côlon : l'instabilité chromosomique , l'instabilité microsatellitaire et hyperméthylation de l'ADN . Ces trois mécanismes à l'origine de la transformation maligne des cellules épithéliales coliques, sont différents et ciblent d'ailleurs des gènes distincts. Ils interagissent toutefois finalement à différents niveaux, sur les mêmes voies de signalisation impliquées lors de la transformation maligne.

I.3.2.1 Instabilité chromosomique (CIN)

L'instabilité chromosomique (CIN) est le mécanisme moléculaire de cancérogenèse le plus fréquent dans le cancer du côlon. Il concerne 80 à 85 % des cancers coliques sporadiques et il est observé de façon caricaturale au cours de la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) (**Paillas, 2011**). Ces cancers, appelés LOH+ (Loss of Heterozygosity), entraînent l'inactivation de certains gènes suppresseur de tumeurs. Les altérations le plus fréquentes sont l'aneuploïdie et la perte alléliques de certains bras chromosomiques (5q, 8p, 17p et 18 q) et des mutations des gènes APC, K-RAS, TP53, DCC, SMAD2 et SMAD4. (**Viguiet et al ., 2003**) .

I.3.2.2. Instabilité micro satellitaire (IMS)

La voie de l'IMS est caractérisée par la présence d'une instabilité des «microsatellites ». Les microsatellites sont des séquences répétées de l'ADN particulièrement exposées à des erreurs à type de mésappariements lors de la réplication de l'ADN. L'IMS est liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN survenus au cours de la réplication. Ce défaut de réparation est lié à une inactivation bi-allélique de gène du système MMR. Cette déficience du système de réparation induit une accumulation de mutations secondaires au sein de gènes impliqués dans le contrôle tumoral (TGFBRII, BAX, TCF-4...). La voie IMS est impliquée dans la genèse de 12 à 15 % des CC sporadiques (**Ribic et al ., 2003**).

I.3.2.3. Hyperméthylation de l'ADN (phénotype CIMP)

L'hyperméthylation entraîne la désacétylation des histones ainsi qu'une condensation de la chromatine empêchant la transcription active du gène suppresseur de tumeur (**Xu et al., 2004**). Dans le CC, plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs peuvent ainsi être inactivés conduisant à ce phénotype CIMP. (**Issa, 2004**).

I.3.2.4. Les voies de signalisation impliquée dans la carcinogénèse colique

Les études réalisées soit à l'échelon du génome complet des cancers, soit au niveau de leur transcriptome, ont confirmé que les gènes dont l'altération contribue à l'oncogénèse du colon appartiennent principalement à cinq voies de signalisation. Ce sont les voies du TGFB, WNT/APC/B- caténine, P53, RAS/RAF/MAPK..

➤ **Voie Wnt/APC/ β -caténine**

Le gène APC est un gène suppresseur de tumeur impliqué dans l'embryogenèse. L'inactivation de la voie Wnt/APC est la voie principale de la carcinogenèse colique. Elle est altérée dans plus de 90% de CC (Sjoblom et al., 2006) et les mutations constitutionnelles du gène APC sont à l'origine de la PAF.

L'inactivation de l'APC conduit à un excès de β -caténine qui stimule alors de façon inappropriée la transcription de nombreux gènes cibles intervenant dans la prolifération cellulaire. Ainsi, l'inactivation de la protéine APC semble impliquée à la fois dans l'initiation tumorale et la progression tumorale (Figure 8). (Fodde et al., 2001).

➤ **La voie de signalisation RAS**

La voie de signalisation RAS constitue l'une des principales voies de régulation des signaux de prolifération cellulaire par l'activation de nombreuses voies de signalisation d'aval telles que RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT (Figure 8)

La survenue des mutations somatiques, notamment au niveau des gènes codant pour la protéine RAS sachant que la présence de telles mutations confère aux cellules tumorales une résistance aux anticorps anti-EGFR. (Laurent-puig et Lievre, 2010)

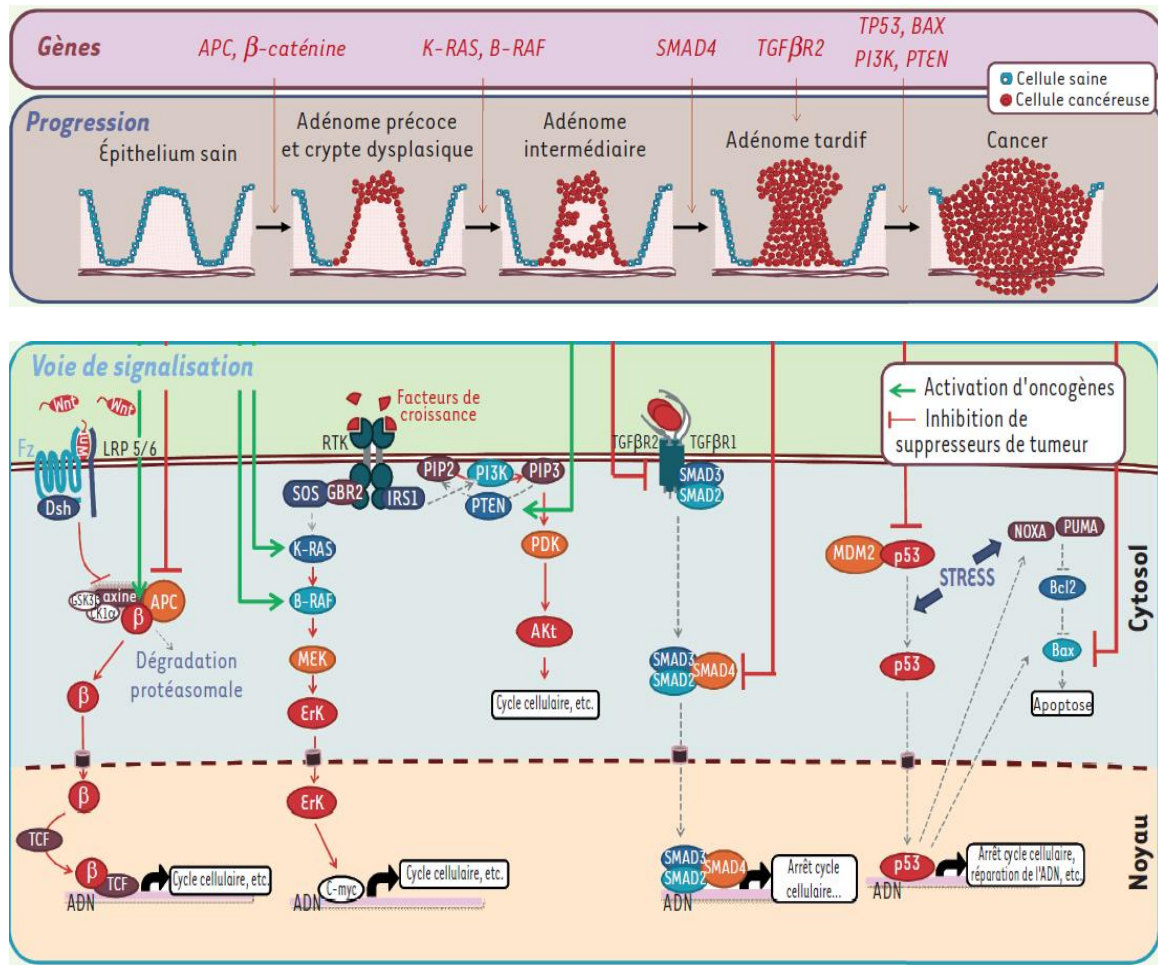
➤ **La voie de signalisation du TGF- β (Transforming Growth Factor)**

La voie TGF- β joue un rôle de régulation négative de la croissance de l'épithélium colique (inhibition de la prolifération cellulaire et induction de l'apoptose), mais elle a également un rôle dans la réponse immunitaire et dans la synthèse de la matrice extracellulaire. (Yang et Moses, 2008).

L'excès de TGF- β favorise la réponse T régulatrice, supprime l'activité anti tumorale de certaines populations de la réponse immunitaire et favorise ainsi le potentiel métastatique des tumeurs. (Figure 8).

➤ **Voie p53**

Le gène *TP53* est un gène suppresseur de tumeur intervenant dans la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN. Les gènes cibles de *TP53* jouent un rôle crucial dans la régulation négative du cycle cellulaire, dans l'apoptose en induisant la transcription du gène pro-apoptotique BAX et dans la réparation de l'ADN en bloquant le cycle cellulaire en phase G1/S en cas de lésions de l'ADN. La voie p53 est inactivée par perte allélique ou mutation ponctuelle du gène *TP53* dans les tumeurs CIN et par une mutation de Bax dans les tumeurs MSI-H (Figure 8). (Lane, 1992).



.**APC**:AdenomatousPolyposis Coli , **AKT**: v-aktthymoma (AKT8) viral; Oncogene homolog (mouse)
BAX : BCL 2 Associated Protein. ; **Bcl 2** : B-Cell/Lymphoma 2 ;**GSK 3**: Glycogène Synthase Kinase 3.
GSK3β :Glycogen Synthase Kinase 3 beta , **K-RAS** :Les mutations somatiques activatrices du proto-oncogène
LPR5/6 :Low density lipoprotein receptor-related protein 5/6 , **ERK** : **extracellular regulated kinases**
P53 :protéine 53 , **PDK**: Phosphoinositide Dependent protein Kinase ,**PI3K** :phosphotidylinosito 3 kinase
PIP2 :phosphatidylinositol-4 ,5-diphosphate ,**PIP3** : phosphatidylinositol triphosphate
TGFBR2 : transforming growth factor beta receptor 2,**PTEN** :Phosphatase and TENsin homolog
SOS :Son Of Sevenless ,**IRS 1**: Insulin receptor substrate 1, **TGF-β**: Tumor Growth Factor beta
SAMD2: Mothers against decapentaplegic homolog. **SMAD 4**: SMA and MAD-related protein 4
TP35:tumor suppressor protein 53.**WNT**: Wingless-type MMTV integration site family member
ADN : L'acide désoxyribonucléique **TCF/LEF** : T-cell factor/lymphoid enhancement factor
MDM : mouse double minute **MEK** : MAPkinase kinase ,**Dsh** : dishevelled **c-Myc** : Cellular-MYeloCytose

Figure 8: Mécanisme moléculaire du Cancer colique. (Walther et al ., 2009)

I.4.Facteurs de risque pour le cancer du côlon

Les facteurs de risque du cancer du côlon sont bien connus et divisent la population entre : Personnes à risque moyen (cas général), à risque élevé et à risque très élevé. Cette classification permet de définir des stratégies de dépistage en fonction du niveau de risque .(Anaes, 1998).

I.4.1. Les sujets à risque moyen

Sont concernés les individus de plus de 50 ans des deux sexes. Chez les personnes âgées de 45 à 74 ans, un programme de dépistage basé sur le test Hémocult® (recherche de la présence d'un saignement occulte dans les selles), répété tous les deux ans, et suivi d'une coloscopie en cas de positivité, peut diminuer la mortalité du CC de 15 à 18% . (Clapper et al ., 2001).

I.4.2.Les sujets à risque élevé

Ce risque concerne des personnes ayant les facteurs de risque suivants (Durand al., 1992) :

- Antécédents familiaux (le risque est d'autant plus important que le cancer apparait tôt chez le parent, multiplié par 5 pour un cancer diagnostiqué avant 45 ans)
- Antécédent personnel d'adénome ou de CC (risque multiplié par 3,6 pour les porteurs d'un adénome villositaire ou de plus de 1 cm de diamètre et par 6,6 si les adénomes sont multiples) .
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin : pancolite, maladie de Crohn ou rectocolite ulcéro-hémorragique.
- La cholécystectomie augmenterait le risque de cancer du côlon droit (Lagergren et al .,2001),l'acromégalie et la transplantation rénale seraient également des facteurs de risque du cancer du côlon.

I.4.3.Sujets à risque très élevé

Le cancer du côlon survient dans un contexte d'agrégation familiale, évoquant le rôle d'un facteur génétique. Les maladies prédisposant au CC sont les maladies héréditaires, dont la transmission est autosomique dominante (près d'un sujet sur deux est atteint), à forte pénétrance (plus de 90% des sujets atteints d'une mutation constitutionnelle présentent un CC), et à expression variable.

Actuellement, deux maladies associées aux gènes majeurs de susceptibilité du CC ont été identifiées : la Polypose Adénomateuse Familiale (FAP) et le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer). (Clapper al., 2001)

➤ **Le syndrome de Lynch**

Est responsable d'environ 3% des CC (**Lynch et al., 2009**). Il a une transmission autosomique dominante à forte pénétrance (80-85%) et représente la forme la plus fréquente de CC héréditaire. Le risque cumulé de CC à 70 ans est de l'ordre de 40% pour les femmes et 70% pour les hommes.

Le syndrome de Lynch est lié à une mutation germinale d'un des gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements qui surviennent au cours de la réplication de l'ADN (hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS2). Ces tumeurs ont un phénotype MSI+ (microsatellite instability). L'âge moyen au diagnostic est de 48 ans et le CC siège le plus souvent dans le côlon droit. (**Vasen, 1999**). Le syndrome est actuellement défini par les critères d'Amsterdam au nombre de trois :

-Trois parents au moins sont atteints de CC dont l'un est uni aux deux autres par un lien de parenté au premier degré

- Le diagnostic a été porté avant l'âge de 50 ans

- Deux générations successives sont atteintes. (**Clapper et al., 2001**)

➤ **Polyposes adénomateuses familiales**

Représente moins de 1% du CC. Elle est caractérisée par le développement de plusieurs centaines de polypes adénomateux tapissant la muqueuse intestinale. (**Clapper et al., 2001**). Deux gènes sont responsables des polyposes familiales : le gène APC, avec une transmission autosomique dominante et le gène MYH, avec une transmission autosomique récessive. Le risque de transmission à la descendance est de 50% pour chaque enfant. Tous les CC associés à la PAF présentent une instabilité chromosomique. Il existe un risque de tumeurs extra-coliques bénignes (polype glandulokystique gastrique et ostéome) et malignes (tumeur desmoïde, adénocarcinome duodénal et cancer thyroïdien). (**Poulsen et al., 2008**).

Il existe d'autres polyposes, plus rares, prédisposant également aux cancers du côlon:

- Le syndrome de Peutz-Jeghers est une polypose hamartomateuse de l'ensemble du tube digestif, qui s'accompagne d'une lentiginose (accumulation sur la peau et/ou les muqueuses de petites taches brunes)..
- La polypose juvénile est une autre polypose hamartomateuse liée à une mutation des gènes SMAD4 ou BMPRA1.

- La polypose hyperplasique est caractérisée par la présence de polypes hyperplasiques nombreux (> 20 polypes) et/ou de grande taille, d'étiologie inconnue, mais avec un risque de cancers du côlon augmenté. **(Boparain et al ., 2010)**.

I.4.4. Les facteurs environnementaux

Des recherches récentes ont montré que les facteurs environnementaux, sont susceptibles d'augmenter le risque de développer un cancer du côlon.

Alimentation et sédentarité: L'alimentation est un facteur de risque important. Des études ont suggéré qu'un changement de diète plus riche en aliments d'origine végétale (légumes, fruits et céréales), pourrait diminuer le risque d'apparition du CRC de 70% **(Boyle et Langman, 2000)**. Par exemple la consommation excessive de viande rouge retrouve une association avec le risque cancers du côlon probablement en rapport avec la cuisson des protéines qui serait source d'amines hétérocyclique carcinogènes. **(Boutron- Ruault, 2007)**.

Le tabagisme et l'alcool : La consommation de tabac et d'alcool double le risque de développer un cancer du côlon **(Andersen et al ., 2009)**. Toutefois, le risque d'apparition d'un tel cancer chez les alcooliques et les fumeurs est aussi élevé que chez les personnes possédant des antécédents familiaux. Des études ont suggéré que 12% des décès seraient attribuables au tabac **(Zisman et al ., 2006, Tsong et al ., 2007)**.

I.5. Traitement

Le traitement dépendra de l'état général de santé, ainsi que du type, et du stade du cancer. Pour le cancer du côlon, il pourrait comprendre une combinaison de chirurgie, de radiothérapie, de chimiothérapie et de thérapie biologique.

I.5.1. Chirurgie

Le traitement du cancer du côlon, si cela est possible, est d'abord chirurgical avec une exérèse de la tumeur avec des marges de côlon sain.

A savoir que l'objectif de la chirurgie est de réaliser une ablation de la tumeur du côlon en obtenant des marges de la paroi du côlon saines et un curage ganglionnaire satisfaisant. En effet, la qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique de récurrence locale et de survie. En fonction de la localisation de la tumeur, plusieurs interventions peuvent être réalisées: une hémicolectomie (résection d'une partie du gros intestin), sigmoïdectomie, colectomie totale. Or ces interventions peuvent s'effectuer par deux types de chirurgie qui sont alors possibles (toutes deux sous anesthésie générale) : **(Madelaine et al ., 2008)**

- **Chirurgie par laparoscopie (ou coelioscopie):** technique d'endoscopie médicale utilisée l'intervention chirurgicale (cœliochirurgie) sur la cavité abdominale.
- **Chirurgie par laparotomie (voie ouverte):** c'est l'opération classique qui nécessite une ouverture verticale de 8-20 cm environ au milieu du ventre. Elle est utilisée dans des cas particuliers ou si la technique laparoscopie ne permet pas d'obtenir le résultat désiré. (SCV, 2010)

I.5.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer au malade un médicament cytotoxique (toxique pour les cellules) destiné à la destruction des cellules cancéreuses, elle peut remplir diverses fonctions dans le cas d'un cancer du côlon:

- chimiothérapie néo-adjuvante : elle vise à réduire la taille du cancer colorectal avant une opération.
- chimiothérapie palliative : à pour but de ralentir la croissance du cancer s'il n'est pas opérable et donc de prolonger la durée de vie ainsi que souvent d'améliorer la qualité de vie des patients en diminuant les symptômes liés à la tumeur.
- chimiothérapie adjuvante : elle est utilisée en complément à une chirurgie pour éliminer des cellules cancéreuses résiduelles après la chirurgie et donc d'éviter l'apparition d'une récurrence du cancer ou de métastases. (Laethan, 2013).

Les drogues utilisées ne ciblent pas spécifiquement les cellules tumorales mais toutes les cellules en phase de prolifération. Ainsi les cellules saines telles que les cellules sanguines, des muqueuses, ... sont également touchées par le traitement, ce qui est à l'origine des effets secondaires des chimiothérapies.

Les molécules de référence utilisées en chimiothérapie des cancers du côlon sont le 5-fluorouracile associé à l'acide folinique, l'oxaliplatine et irinotecan (André et al., 2001; Grivicich et al., 2001)

I.5.3 Caractéristiques et mode d'action de la chimiothérapie du cancer du Côlon

I.5.3.1. Oxaliplatine

L'Oxaliplatine est un médicament anticancéreux de synthèse du groupe des agents dérivés de troisième génération de sels de platine, utilisé dans le traitement de cancer du colon en association avec 5-FU afin d'augmenter le taux de réponse à la chimiothérapie. (Lebwohl et al., 1998).

I.5.3.1.1..Structure de l'oxaliplatine

La molécule d'Oxaliplatine est plane, carrée et centrée sur un atome de platine, lui-même lié par des liaisons covalentes à quatre ligands, de deux types :

-Des ligands azotés, non labiles, dit « transporteurs » qui donneront le diaminocyclohexane (DACH) ;

-Des ligands hydrolysables, labiles, de nature anionique, échangeables par divers nucléophiles (**Figure 9**).(Abramkin *et al.* ,2010)

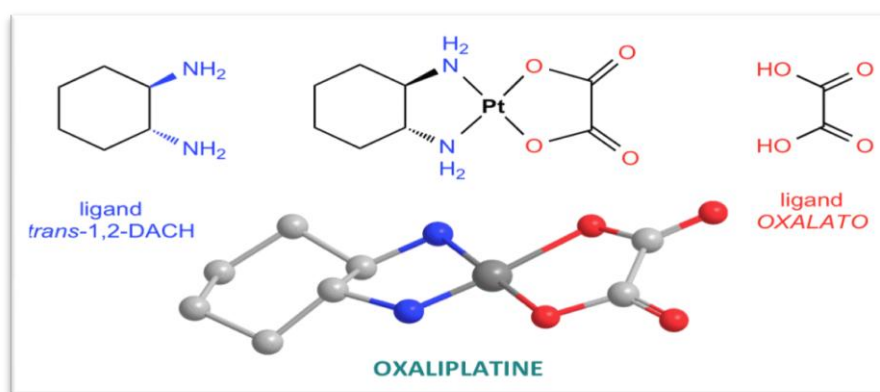


Figure 9:Structure de l'oxaliplatine. (Abramkin *et al.* ,2010)

I.5.3.1.2. Biotransformation

In vivo, l'oxaliplatine subit une série de réactions non enzymatiques correspondant à l'hydrolyse du groupement oxalate ainsi qu'à des substitutions par des nucléophiles endogènes tels que les ions Cl^- et HCO_3^- (**Figure 10**). Plusieurs métabolites réactifs sont ainsi formés, notamment le monochloro-, dichloro- et diaquo-DACH platine, capables de se fixer aux acides aminés et aux groupements sulfures des protéines, de l'ADN et d'autres macromolécules plasmatiques et tissulaires (**Graham et al.** , 2000). Une autre voie de biotransformation consiste à la fixation irréversible à l'albumine, la cystéine, la méthionine et le glutathion réduit (**Kweekel et al.** , 2005). Ces réactions conduisent à la formation de conjugués non cytotoxiques et constituent la première étape de détoxification cellulaire (**Levi et al.** , 2000).

La contribution de chaque métabolite à la cytotoxicité de l'oxaliplatine est encore inconnue. Bien que le diaquo-DACH platine soit le plus réactif de tous les dérivés *in vitro*, la forme intacte de l'oxaliplatine est considérée comme le principal composé cytotoxique *in vivo* (**Jerremalm et al.** , 2009).

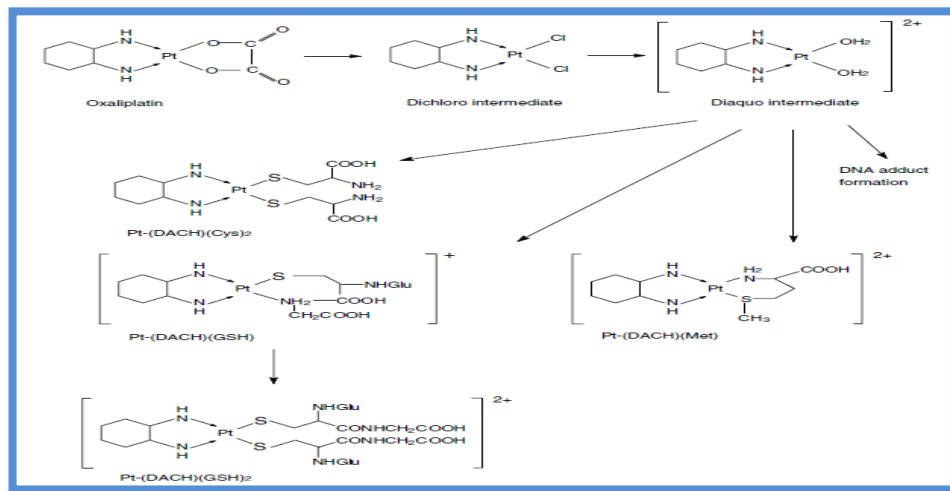


Figure 10 : Réactions d'hydrolyse non enzymatique de l'oxaliplatine (Kweekel et al., 2005).

I.5.3.1.3. Mécanisme d'action de l'oxaliplatine

A. Pénétration dans la cellule

➤ Transporteur CTR1

La pénétration intracellulaire des complexes de platine a été pendant longtemps considérée comme résultant d'un phénomène passif. Des études réalisées au début des années 2000 ont mis en évidence la possibilité d'un influx cellulaire actif de ces dérivés via le transporteur du cuivre hCTR1 (human Copper Transport Protein1).

Le transporteur **hCTR1** est une protéine à 3 domaines transmembranaires dont la partie N terminale extracellulaire est caractérisée par de nombreux résidus méthionine (**M**). Ces résidus soufres permettraient un transfert séquentiel des dérivés du platine vers l'extrémité cytoplasmique du transporteur. (Du x et al., 2012).

➤ Transporteurs OCT2 et MATE1

L'élimination rénale des complexes de platine est conditionnée par des transporteurs d'influx et d'efflux exprimés dans les cellules tubulaires rénales.

• Protéine OCT2

OCT2 est une protéine de transport principalement localisée sur la membrane bas latérale des cellules épithéliales du tube contourné proximal : elle intervient dans le passage transmembranaire des formes cationiques de nombreux Médicaments. l'oxaliplatine est un substrat reconnu par le transporteur OCT2 (Figure 11).

• Protéine MATE1

MATE1 est une protéine d'efflux située sur la membrane apicale et fonctionnant de manière coordonnée avec OCT2. Les complexes de platine ont des affinités différentes à l'égard de cette protéine (seul l'oxaliplatine semble être un substrat de MATE1)(**figure 11**).(**Yonezawa , 2011**).

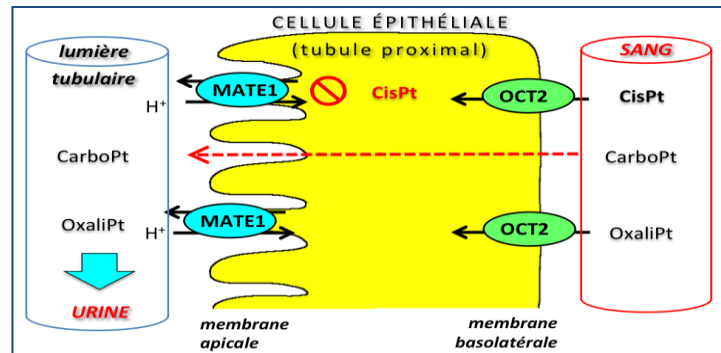


Figure 11: Transporteurs OCT2 & MATE1. (**Yonezawa , 2011**)

2. Formation d'adduits à l'ADN génomique

Tous les complexes de platine subissent une bioactivation dans le secteur intracellulaire. La fixation sur l'ADN se fait par formation mono-adduits de l'oxaliplatine entre deux guanines adjacentes, ou plus rarement, entre une guanine et une adénine, secondairement convertis en di-adduits , empêchant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN, cause des effets cytotoxiques et antinéoplasiques. En effet, ces adduits provoquent une distorsion de la double hélice stoppant les ADN polymérase dans la réplication et interfèrent avec les mécanismes de réparation conduisant à l'apoptose cellulaire (**Scheeff et al .,1999**). Par conséquent, la transcription de l'ADN en ARNm est aussi inhibée.(**Figure 12**).

Il existe deux types d'adduits entre les dérivés du platine et l'ADN :

- Les adduits intra-brins : les bases azotées liées à l'atome de platine se situent sur le même brin d'ADN.
- Les adduits inter-brins : les bases azotées liées à l'atome de platine sont chacune situées sur un brin différent de l'ADN (**Figure 13**)

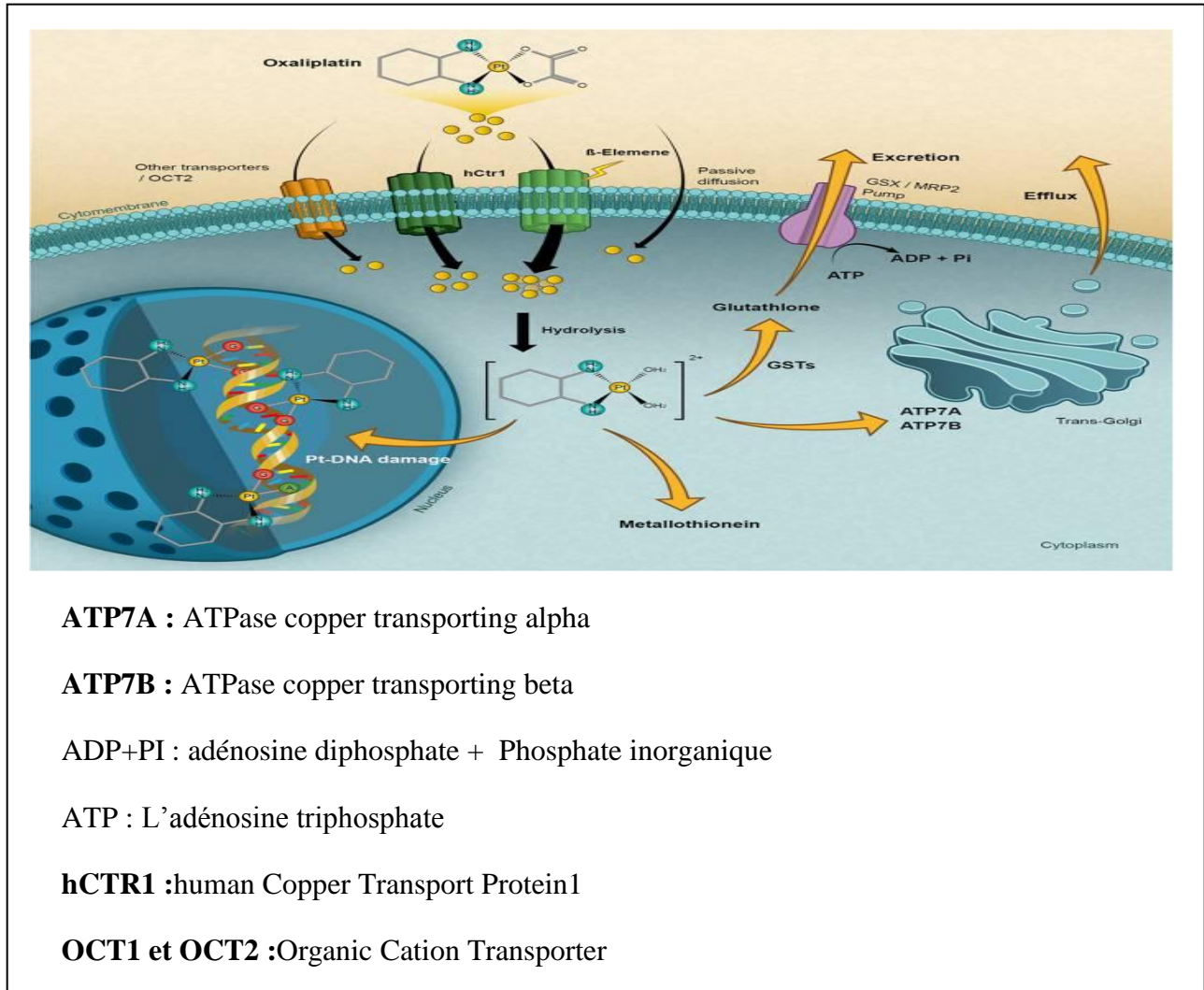
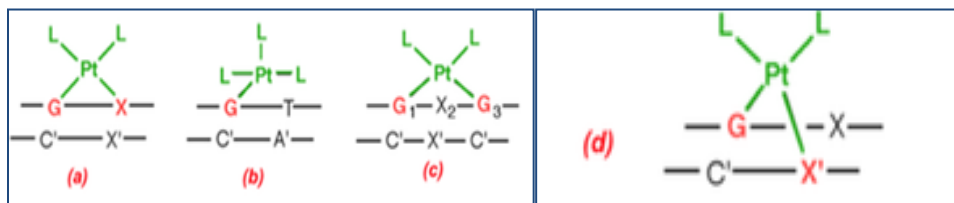


Figure 12 : Schéma du mécanisme d'action de l'oxaliplatine.(Holzeret al ., 2006)



a) Les adduits intra-brins

b) Les adduits inter-brins

Figure 13: Illustration des différents types d'adduits entre les dérivés de platine et l'ADN (Nuhrich 2008)

I.5.3.1.4. Toxicités et effets indésirables de l'oxaliplatine

Contrairement aux autres sels de platine, l'Oxaliplatine présente l'avantage de ne pas avoir de toxicité rénale ou auditive.

La toxicité limitante de l'Oxaliplatine est neurologique : il s'agit de neuropathies périphériques sensitives se manifestant par des dysesthésies au niveau des extrémités distales, exacerbées par le froid (chez 56% des patients).

Parmi les autres effets indésirables, on retrouve une hématotoxicité modérée (anémie, leucopénie, thrombopénie) et des troubles digestifs (nausées et vomissements, diarrhées) (Thomas, 2010)

➤ Blessures sinusoidale hépatique et l'oxaliplatine

L'oxaliplatine et d'autres composés du platine conduisent à la production de ROS et pourraient donner lieu à une déplétion de glutathion à partir des cellules endothéliales sinusoidales conduisant à une dépolymérisation de l'actine dans les cellules endothéliales sinusoidales hépatiques. Ce qui pourrait réguler à la hausse les métallo-protéinases matricielles (MMP) de MMP-9 et MMP-2. L'augmentation de l'activité de MMP-9 entraîne le détachement des cellules endothéliales à partir de l'espace de Disse et embolisation dans les sinusoides (Fernandez et al., 2007 ; Smith et al., 2006).

I.5.3.2. Capécitabine (XELODA^R)

Capécitabine (XELODA^R) est un carbamate de fluoropyrimidine à activité antinéoplasique non cytotoxique s'administre par voie orale et se comporte comme un précurseur du 5-fluoro-uracile (5-FU). Le nom chimique de la capécitabine est la 5'-désoxy-5-fluoro-N - [(pentyl-oxy) carbonyl] - cytidine et a un poids moléculaire de 359.35. La capécitabine a la formule structurale suivante (Figure 14). (Sportes et al., 2013)

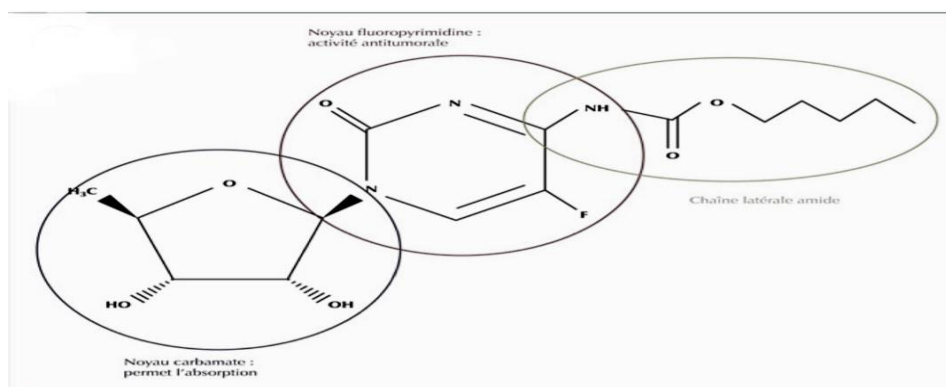


Figure 14: Structure de capécitabine (XELODA^R) (Sportes et al., 2013).

I.5.3.2.1.Mécanisme d'action La capécitabine (XELODA^R)

La capécitabine (XELODA^R) de type carbamate de fluoropyrimidine, administre par voie orale .cette pro-drogue traverse la barrière intestinale sans y subir de dégradation et est métabolisée au niveau hépatique en par une carboxyestérase en 5'-déoxy5fluorocytidine, puis dans les tissus et dans le foie en en 5'déoxy-5fluorouridine (5'-DFUR) par une cytidine désaminase (**figure 15**) . l'étape finale qui se fait au niveau tumoral ,Le 5'-DFUR est converti en 5 Fluorouracile principalement au niveau des tissus tumoraux par la thymidilate phosphorylase .

Dans les cellules normales et les cellules tumorales, le 5-FU est métabolisé en 5 fluoro-2'désoxyuridine monophosphate (FdUMP) et en 5-fluoro-uridine triphosphate (FUTP), ce qui cause des lésions cellulaires par des mécanismes faisant intervenir l'ADN et l'ARN. (**Bajetta et al ., 1996**)

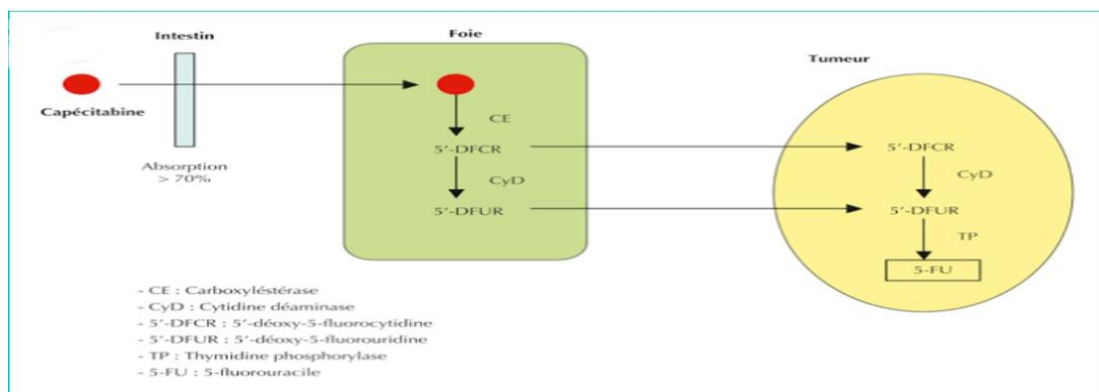


Figure 15: Activation enzymatique de la capécitabine. (**Bajetta et al .,1996**)

I.5.3.2.2.Mécanisme d'action de 5 FU

➤ Inhibition de la Thymidilate Synthase

La TS intervient dans une étape limitant de la biosynthèse de l'ADN catalysant la méthylation réductrice du dUMP en Dtmp.(**Kundu et al ., 1974**). Elle devient ainsi un facteur clé de la croissance cellulaire, enzyme indispensable à la synthèse de l'ADN. Le métabolite actif, FdUMP du 5-FU, va former avec la TS, en présence d'un co-facteur le 5,10 méthylène-tétrahydrofolate (mTHF), dont le précurseur est l'acide folinique, un complexe ternaire stable (FdUMP-TS-mTHF), lentement dissociable, qui inhibe l'activité de cette enzyme. Cette inhibition est suivie d'un déficit en thymidine préjudiciable pour la cellule, et de l'incorporation compensatoire non physiologique de désoxyuridine triphosphate (dUTP) dans l'ADN(**Figure 16**). (**Houghton et al ., 1998**).

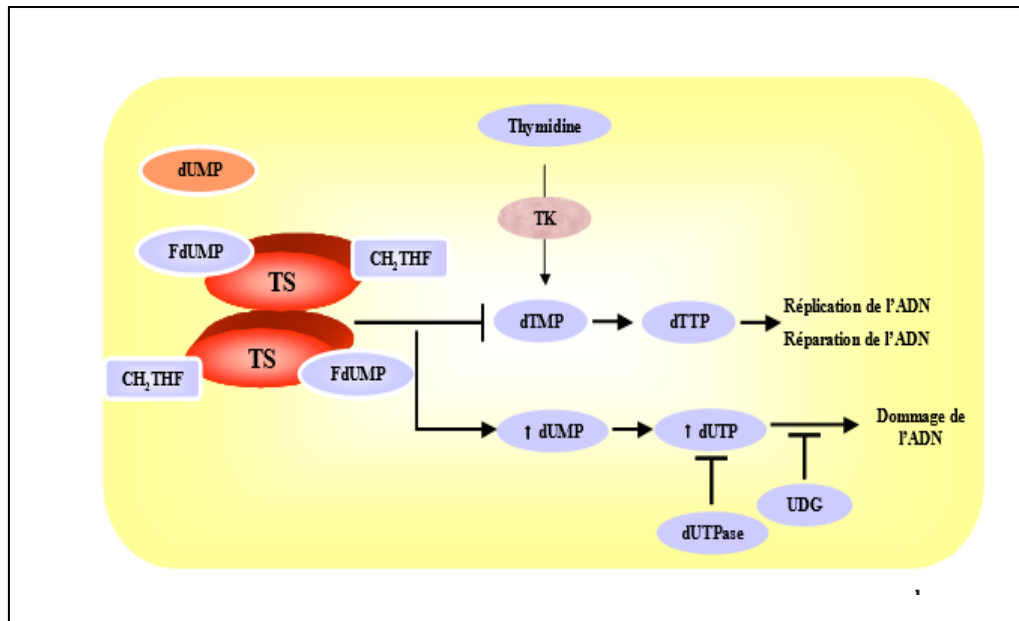


Figure 16: Mécanisme d'inactivation de la TS par 5-FU et ses conséquences (Longley et al., 2003)

➤ **Action Sur l'ADN**

Le FdUMP, métabolite actif responsable de l'inhibition de la TS, peut poursuivre sa voie métabolique et aboutir à la formation d'un dérivé triphosphorylé ultime, le FdUTP entraînant des cassures simples brins au niveau de l'ADN.(Ingraham et al .,1982)

➤ **Action Sur l'ARN**

Outre le blocage de la TS et les effets sur l'ADN, le 5-FU peut exercer une activité directe sur l'ARN. Les premières études sur le 5-FU ont démontré que le FUTP pouvait être incorporé dans l'ARN, à la place de l'UTP.(Chaudhury et al .,1958).Des études ont démontré une relation entre le taux d'incorporation et la diminution de la survie cellulaire. (Grem et al ., 1985 ,Kufe, 1981)

1.5.3.2.4.3.PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

La Capécitabine est transformée en 5 FU via 3 enzymes. La dernière étape de transformation se déroule au niveau du tissu tumoral ce qui limite les effets secondaires systémiques. Les effets secondaires fréquemment rapportés avec cette molécule sont les troubles digestifs et hématologiques .Une fois transformé en 5 FU, ce dernier sera catabolisé par la DPD. Les patients présentant un déficit en cette enzyme risquent de développer une toxicité majeure au 5-FU (Coursier , 2010).Les effets indésirables les plus courants sont :

- Nausées et vomissements .

-Diarrhée.

-Mucite : est une inflammation au niveau de la muqueuse buccale et de la langue est un effet indésirable courant de la Capécitabine. La Capécitabine agit en détruisant toutes les cellules à renouvellement rapide y compris les cellules saines (**figure17**). (**Hoerni.,2003**) .



Figure 17 : Mucite (Hoerni,2003) .

-Syndrome mains-pieds : également appelé érythrodysesthésie palmo-plantaire, touche 50 à 68% des patients traités par Capécitabine. Il est caractérisé par l'apparition d'un érythème, engourdissement, picotement, dysesthésie et/ou paresthésie au niveau de la paume des mains et/ou de la plante des pieds (**Figure 18**). (**Meziane, 2012**).



Figure 18: Syndrome mains-pieds (Lassere , 2004)

I.6.Physiologie du foie

Le foie pèse environ 1500g, de couleur rouge marron. Il est constitué par des cellules spéciales, les cellules hépatiques (hépatocytes) qui sécrètent une substance, la bile (**Ramé et Thérond., 2007**).

L'activité métabolique du foie a lieu dans les cellules parenchymateuses, qui représentent 80% de la masse organique ; le foie contient également les cellules de Kupffer du système réticulo-endothélial. Les cellules parenchymateuses sont contigües aux sinus veineux, qui véhiculent le sang en provenance de la veine porte et de l'artère hépatique, et aux canalicules biliaires, qui sont les plus petites ramifications du système biliaire .

Les substances destinées à une excrétion biliaire sont secrétées par les hépatocytes dans les canalicules, passent par les canaux intrahépatiques et atteignent le duodénum via le canal biliaire commun (Marchall et Bangert, 2005).

Le foie est un organe très richement vascularisé qui joue un rôle important dans les métabolismes glucidique, protidique et lipidique de l'organisme. Il assure également un rôle majeur dans l'élimination des déchets endogènes (élimination de la bilirubine) et dans l'élimination des xénobiotiques, médicaments et toxiques (Figure 19) (Viala et Botta, 2007). Il reçoit par la veine porte 1,1L de sang par minute et environ 350 ml/min par l'artère hépatique. Le volume de sang contenu dans les vaisseaux et les sinus hépatiques est d'environ 500ml (Lullmann et Mohr, 2006).

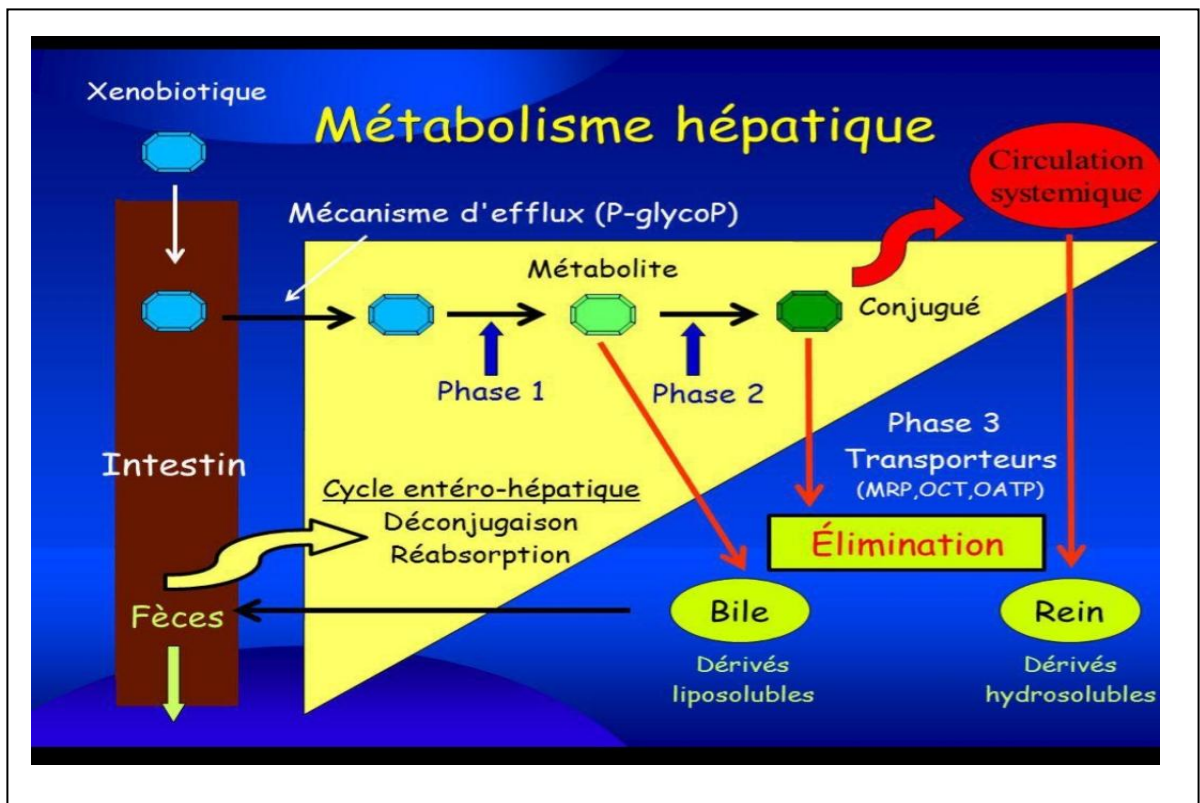


Figure 19 : Représentation schématique Métabolisme hépatique des médicaments.(Chang et Schiano, 2007)

I.7. Physiologie du rein

Les reins sont les organes sécrétant l'urine, ils sont au nombre de deux, de couleur rougeâtre leur forme est celle d'un haricot mesurant 12 cm de longueur, 6cm de largeur et 3 cm d'épaisseur **(Delmas et al., 2009)**.

Chaque rein contient plus d'un million de minuscules néphrons, les unités structurales et fonctionnelles des reins qui assurent la formation de l'urine. Chaque néphron comprend deux structures principales : un glomérule du rein, qui est un bouquet de capillaires, et un tubule rénal dont l'extrémité fermée est évasée et en forme de coupe ; elle enveloppe complètement le glomérule **(Marieb et al, 2008)**

Une des fonctions essentielles du rein est de contrôler l'élimination du sel et de l'eau et donc d'éliminer les variations du volume et de l'osmolarité du milieu extracellulaire. Le rein aussi :

- Maintien la concentration du K^+ extracellulaire et le pH sanguin constant.
- Permet l'excrétion des produits terminaux du métabolisme (urée, acide urique).
- Conserve des composants essentiels (glucose, acides aminés).
- Joue un rôle dans le métabolisme (dégradation des protéines et des peptides, néoglucogénèse) et dans la synthèse de certaines hormones (rénine, érythropoïétine, vitamine D, prostaglandine). **(Silbernagl et Despopoulos, 2008)**.

II

PATIENTS ET METHODES

II.1.L'objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'illustrer l'effet du traitement des molécules utilisé l'oxaliplatine et La capécitabine (XELODA) dans la chimiothérapie dans le cas du cancer du côlon sur quelques paramètres plasmatiques et deux fonctions organiques (le foie, les reins). Les prélèvements de cette étude ont été réalisé au niveau du service d'oncologie de l'hôpital NEDIR MOHAMED DE TIZI-OUZOU.

II.2.Patients et Méthodes

II.2. 1. Patients

Les patients sont admis au sein de l'hôpital NEDIR MOHAMED DE TIZI-OUZOU au service d'oncologie pour recevoir leurs premières cures de chimiothérapie. La période de la sélection des échantillons a été réalisée du mois de février jusqu'au mois de mai 2019 sur 20 patients, âgés entre 40 et 80 ans de sexe masculin atteints de cancer du côlon durant 6 cures de chimiothérapie adjuvante. Pour chaque cure, une surveillance par numérotation de Formule Sanguine (FNS) des paramètres hématologiques ; l'hémoglobine (HB) / les globules blancs (GB) / les plaquettes (PLT), paramètres plasmatiques ; Urée ASAT ALAT on était réalisés.

II.2.2.Appareils et équipements utilisés

Les équipements utilisés dans cette étude sont: centrifugeuse, bain marie, Spectrophotomètre à UV (GENRUI), Automate de la formule numérique sanguine, tubes à hémolyse, tubes heparinés, tubes EDTA, portoirs et micropipettes. Le Cotton, Les bavettes, Le garrot, L'alcool,et seringue.

II.2.3. Produits et réactifs utilisés

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

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

Nom du produit	Composition	Fabricant
Eau distillée	Eau pure	WIPACK
Aspartate amino transférase (ASAT)	-R1 tampon: Tris 80 mmol/l/L-aspartate 200 mmol/l -R2 substrat : NADH 0,18 mmol/l/lactate déshydrogéné (LDH) 800 U/l/malatedéshydrogénisé (MDH) 600 U/l/ α -cétoglutarate 12 mmol/l .	SPINREACT
Alanine amino transférase (ALAT)	-R1 tampon : Tris pH 7,8 100 mmol/l/L-alanine 500 mmol/l. -R2 substrat : NADH 0,18 mmol/l/lactate déshydrogénase 1200 U/l/ α -cétoglutarate 15 mmol/L .	SPINREACT
Urée	-R1tampon : Tampon phosphate pH 6,7 50 mmol/l/EDTA 2 mmol/l/salicylate de sodium 400 mmol/l/nitroprussiate de sodium10 mmol/l . -R2 ClONa : Hypochlorite de sodium (ClONa) 140 mmol/l/hydroxyde de sodium 150 mmol/l . -R3 enzymes: Uréase 30000 U/l .	SPINREACT
Créatinine	-R1 réactif picrique : Acide picrique 17,5mmol/l . -R2 réactif alcalinisant : Hydroxyde de sodium 0,29mol/l .	SPINREACT

III.2. 4.Agents de chimiothérapies utilisés

Les patients sont traités par la combinaison de deux agents anticancéreux l'oxaliplatine et la capécitabine (XELODA) .

Le (Tableau II) décrit les caractéristiques d'administration, de dose et la forme posologique de l'oxaliplatine et la capécitabine(XELODA).

Tableau II: Description de l'oxaliplatine et la capécitabine administrés aux patients.

	Voie d'administration	Dose	Forme posologique et teneur
Oxaliplatine (eloxatin)	Perfusion intraveineuse (i.v.)	l'administration d'une dose de 85 mg/m ² d'ELOXATIN dilués dans 250 à 500 mL d'une solution de glucose à 5 % (solution aqueuse de dextrose à 5 %, 50 mg/mL),	L'administration d'ELOXATIN en association avec le 5-FU est indiquée toutes les 2 semaines
La capécitabine (Xeloda)	Voie oral :Les comprimés de Xeloda doivent être avalés avec de l'eau dans les 30 minutes qui suivent les repas. En cas de sonde nasogastrique, les comprimés peuvent être dissous dans de l'eau et injectés dans la sonde.	en monothérapie : 1250 mg/m ² 2 fois par jour ; en association : 1000 mg/m ² 2 fois par jour	La capécitabine se prend matin et soir en continu pendant 14 jours, suivi d'une période de 7 jours sans traitement (en monothérapie : 1250 mg/m ² 2 fois par jour ; en association : 1000 mg/m ² 2 fois par jour).

II.3. Méthodes

II.3.1. Mesure des paramètres hématologiques (FNS)

Le sang est collecté dans des tubes EDTA puis analysé à l'aide d'un automate. Nous tenons compte dans notre étude seulement le nombre de globules rouges (GR), le taux d'hémoglobine (Hb), le nombre de plaquettes (PLT) .

II.3.2. Mesure des paramètres biochimiques

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

II.3.3. Les dosages biologiques (FNS)

II.3.3. 2- Les paramètres et Valeurs de l'hémogramme normal

L'hémogramme est un groupement de quatorze examens. Il existe une variabilité liée :

- À l'âge (nouveau-né, enfant, adulte),
- Au sexe,

Les valeurs normales des paramètres des GR sont représentées sur le tableau ci-dessous :
(Troussard et al., 2014)

	HOMME	FEMME
Taux d'hémoglobine (en g/L)	134 – 167	115 – 150
Globule blanc GB (en $10^3/\text{mm}^3$)	4-11	4-11

➤ Numération plaquettaire

Auparavant nécessitant une demande spécifique, elle est désormais incluse dans la demande standard d'un hémogramme.

Elle peut être contrôlée sur tube citraté afin d'éliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA par agglutination des plaquettes.

Le taux de plaquettes est compris (mm^3) :

- Pour un homme : entre 150 et 400
- Pour une femme : entre 150 et 445 (Girard, 2014)

II.3.4. Dosage des transaminases hépatiques

Les transaminases encore appelées aminotransférases sont des enzymes. Elles se situent à l'intérieur des cellules du foie, du cœur et des muscles. Les transaminases sont représentées par l'alanine-aminotransférase (ou ALAT) un marqueur sensible et spécifique d'une atteinte

hépatocellulaire plutôt localisée dans le foie ainsi que l'aspartate-aminotransférase (ASAT) située dans le coeur et dans le foie, elle est moins sensible et moins spécifique que l'ALAT pour le foie.

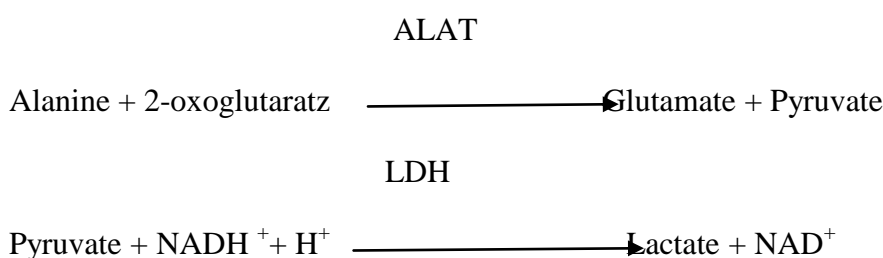
Le dosage de ces enzymes dans le sérum a pour but la détection de pathologies hépatiques (telles que l'hépatite ou la cirrhose) ainsi que les pathologies cardiaque sous musculaires (**Vassault, 2003 ; Caquet, 2008**).les valeurs normales sont présentées dans le tableau ci-dessous elle varie selon le sexe :

	Valeur usuelle UI/L	
	HOMME	FEMME
ALAT	8 - 35	6 - 25
ASAT	8 - 30	6 - 25

II.3.4.1. Transaminase ALAT (GPT)

➤ Principe de la méthode

L'alanine-aminotransférase (ALAT ou GPT) catalyse le transfert du groupement amino de l'alanine au 2-oxoglutarate, en formant le pyruvate et le glutamate. La concentration catalytique est déterminée en utilisant la réaction couplée de la lactate déshydrogénase (LDH), à partir de la vitesse de disparition du NADH, mesuré à 340 nm.



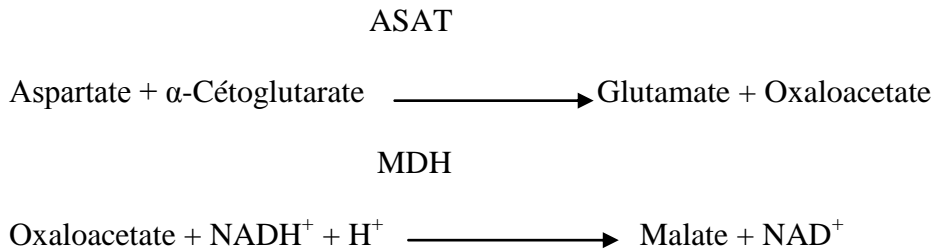
La diminution dans la concentration de NADH mesurée photo métriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique de GPT (ALAT) dans l'échantillon (**BioSystems, Spain 2010**).

II.3.4.2. Transaminase ASAT (GOT)

➤ Principe de la méthode

L'aspartate-aminotransférase (ASAT) catalyse le transfert du groupement amino de l'aspartate au α -Cétooglutarate en formant l'oxaloacétate et le glutamate. La concentration catalytique est

déterminée, en utilisant la réaction couplée de la malate-déshydrogénase (MDH), à partir de la vitesse de disparition du NADH, mesuré à 340 nm



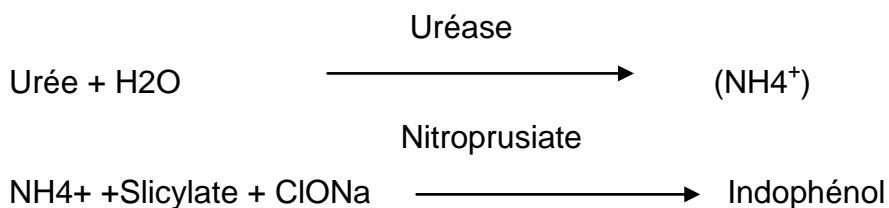
La diminution dans la concentration de NADH mesurée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique de GOT (ASAT) dans l'échantillon (**BioSystems, Spain 2010**).

II.3.5. Urée

L'urée est le produit final de la dégradation par le foie des acides aminés provenant des protéines d'origine alimentaire, elle représente 75% de l'azote non protéique éventuellement excrétée, l'urée est ensuite véhiculée par la circulation jusqu'aux reins où elle est éliminée dans les urines. Il y a quatre facteurs majeurs qui déterminent la concentration plasmatique d'urée; la perfusion rénale, la quantité d'eau excrétée, la vitesse de synthèse de l'urée et la vitesse de filtration glomérulaire. Les valeurs normales de la urée (**0.15 à 0.45 g/l**)(Levy et Benhamou, 2011)

➤ Principe de la méthode

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



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

II.3.6. Créatinine sanguine (ou créatininémie)

La créatinine est un déchet issu du métabolisme de la créatine musculaire, son élimination se fait exclusivement via les urines. Il a été démontré qu'un même individu élimine sensiblement la même quantité de créatinine chaque jour, ceci en fonction de sa masse musculaire.

L'élimination de la créatinine se fait uniquement par filtration dans le glomérule rénal, il ne subit pas de réabsorption ni de sécrétion (ou de façon négligeable) dans le tubule, ce qui fait qu'il y a un lien entre la créatininémie et le DFG (ou débit de filtration glomérulaire). Seul le débit de filtration glomérulaire fait varier la créatininémie. Elle constitue donc un bon témoin de l'atteinte rénale glomérulaire. (Caquet, 2008).

Les valeurs normales de la créatinine sanguine sont fonction du sexe.

- L'homme, elles sont comprises entre 80 et 110 $\mu\text{mol/L}$ (9 à 13 mg/L) ; tandis que chez
- La femme, elles peuvent varier entre 60 et 90 $\mu\text{mol/L}$ (7 à 10 mg/L).

➤ Principe de la méthode

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

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

II.4. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm Erreur Standard Moyenne (ESM). Les moyennes et les écarts types sont calculés par logiciel STATISTICA6.

Le test de l'ANOVA one - way, analyse de la variance a pour but de comparaison des moyennes population pour notre étude c'est les différentes cures de chimiothérapie, à partir d'échantillons aléatoires et indépendants prélevés dans chacune d'elles. et le test Tukey HSD; a été utilisé pour évaluer si les moyennes des cures sont significativement différentes l'une de l'autre.

La moyenne arithmétique

La moyenne arithmétique d'une série de nombres réels est la somme des valeurs divisée par le nombre de valeurs. C'est ce qu'on appelle la moyenne en langage ordinaire.

Sa formulation mathématique peut se faire comme suit :

$$\bar{x} = \frac{n_1x_1 + n_2x_2 + \dots + n_kx_k}{n_1 + n_2 + \dots + n_k} = \frac{1}{N} \times \sum_{i=1}^{i=k} n_i x_i$$

Écart-type

L'écart-type sert à mesurer la dispersion ou l'étalement, d'un ensemble de valeurs autour de leur moyenne. Plus l'écart-type est faible, plus la population est homogène.

$$s = \sqrt{s^2}$$

L'écart-type S est la racine carrée de la variance

L'erreur standard(SEM)

L'erreur standard (SEM) est directement proportionnelle à l'écart-type de la population (estimé le plus souvent à partir de l'écart-type de l'échantillon) et inversement proportionnelle à la racine carrée de l'effectif de l'échantillon.

$$ES(M) = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \cong \frac{s}{\sqrt{n-1}}$$

σ : écart-type de la population

s : écart-type de l'échantillon

n : effectif de l'échantillon

La variance

En statistique et en théorie des probabilités, la variance est une mesure servant à caractériser la dispersion d'un échantillon ou d'une distribution.

$$V(X) = E [(X - E(X))^2]$$

La différence entre deux moyennes est :

- Non significative P > 0.05
- Significative si P < 0.05 (*)
- Très significatives si p < 0.01 (**)
- Hautement significative si P < 0.001 (***)

III

RESULTATS & DISCUSSIONS

III. Résultats et Discussion

Dans ce travail nous avons traité des patients atteints d'un cancer du côlon admis à l'hôpital NEDIR MOHAMED TIZI OUZOU. Vingt (20) patients ont été examinés afin de déterminer l'effet des agents de chimiothérapie (oxaliplatine et capécitabine) sur le profil hématologique (plaquette ,hémoglobine et globule blanc) et biochimique. (ASAT, ALAT, Créatinine, Urée) après la première cure de chimiothérapie

Les figures des valeurs moyennes sont fournies ci-dessous, et la plupart des données individuelles sont présentés dans l'annexe, les valeurs sont données par moyenne (M) ± Erreur Standard Moyenne (ESM).

III.1. L'effet de la chimiothérapie sur les Plaquette sanguine

La figure 20 rapporte les valeurs moyennes des concentrations des Plaquette ($10^3/mm^3$) chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies (C1, C2, C3, C4 ,C5 ,C6).

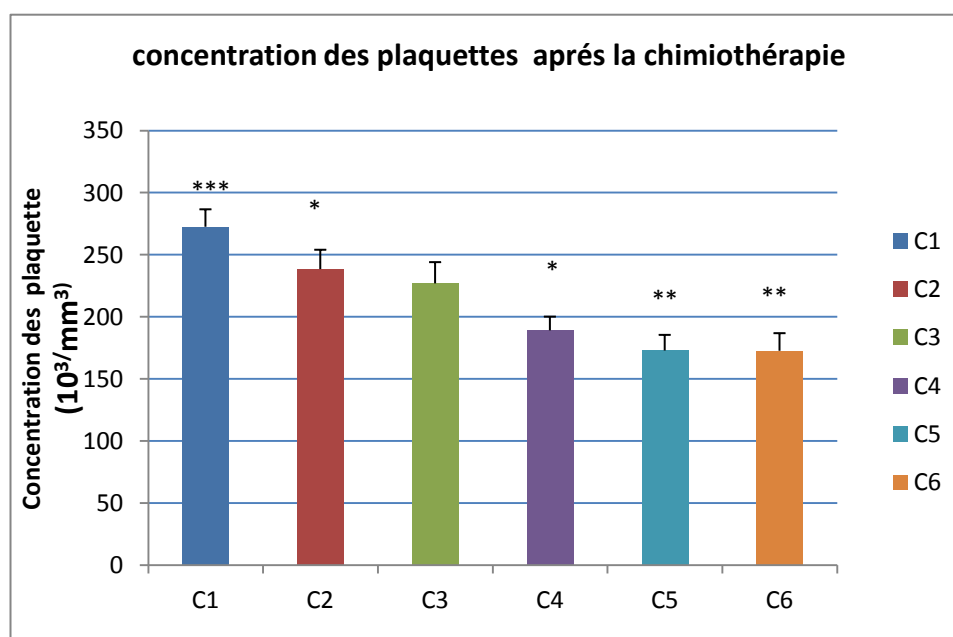


Figure 20: Histogramme des variations des Plaquettes chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapie.

D'après l'histogramme de la **figure 20**, nous avons marqué une différence statistiquement significative a hautement significative ($p<0.05$) de la concentration des plaquettes entre les patients traité durant six cure de chimiothérapies (oxaliplatine et la capécitabine) . Néanmoins les résultats

moyens trouvés sont compris dans l'intervalle des normes internationales qui sont entre (150 à 400 10^3 /mm³).

Par ailleurs, une différence statistiquement hautement significative ($p < 0.001$) a été enregistrée à partir de la cure 1 puis, une différence statistiquement significative ($p < 0.05$) à partir de la cure 2 et cure 4, pour terminer une différence statistiquement très significative ($p < 0.01$) a été enregistrée pour la cure 5 et la cure 6.

La thrombopénie est une complication hématologique attendue des patients subissant une chimiothérapie myélosuppressive ; elle est définie par la diminution du nombre des plaquettes au-dessous de 150 G/L. (Tia et al., 2014). La thrombopénie liée à une chimiothérapie est typiquement d'origine centrale : à chiffre équivalent de plaquettes, elle confère un risque hémorragique plus sévère qu'une thrombopénie périphérique. (Deloughery., 2010). la majorité des chimiothérapies exerce son activité antiméiotique sur les progéniteurs des dernières phases de développement du mégacaryocyte (Lonial et al., 2005)

La toxicité médullaire induite par les chimiothérapies est un problème fréquent avec des conséquences significatives pour le patient et pour les cures du traitement proposé. La myélotoxicité touche à des degrés divers les trois lignées cellulaires, se traduisant ainsi par la survenue souvent associée des complications respectives de chacune de ces atteintes. (Scholz et al., 2010).

Il a été prouvé que l'oxaliplatine, peut induire en cas d'utilisation prolongée, thrombopénie (Zupancic et al., 2007). Par ailleurs, plusieurs chimiothérapies peuvent occasionner de façon rare un purpura thrombotique thrombopénique comme le fluorouracile. (Elting et al., 2001).

Chez les patients porteurs d'une tumeur solide, la thrombopénie est dose-dépendante, survenant typiquement de 6 à 14 jours après un ou plusieurs cycles de chimiothérapie, témoignant d'une certaine toxicité cumulative (Dhand et Bahrain, 2008.). En effet, les résultats de ses études concordent avec nos résultats (figure 19) obtenus chez les patients atteints d'un cancer du côlon traités à l'oxaliplatine et capécitabine induisant une thrombopénie.

III. 2. L'effet de la chimiothérapie sur les globules blancs

La figure 21 rapporte les valeurs moyennes des concentrations de globules blancs ($10^3 /\text{mm}^3$) chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.

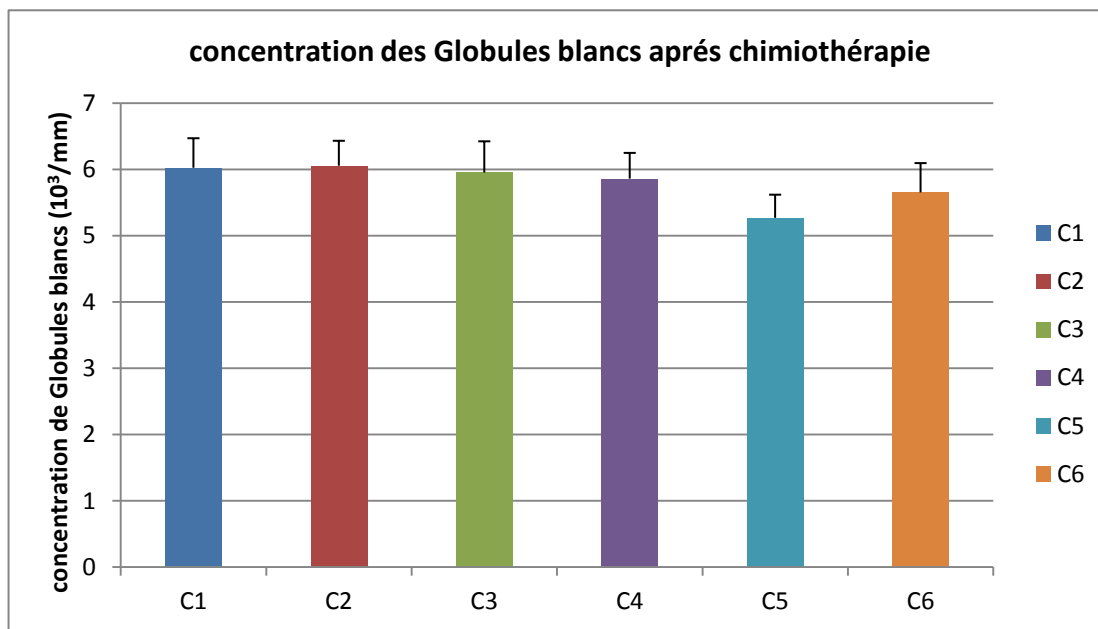


Figure 21 : Histogramme des variations de Globules blanc chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.

D'après l'histogramme de la **figure 21**, nous n'avons pas marqué une différence statistiquement significative ($p > 0.05$) de la concentration des globule blanc entre les patients traité durant six cure de chimiothérapies (oxaliplatine et la capécitabine). Les résultats moyens sont compris dans l'intervalle des normes internationales qui sont entre (4 à $11 \cdot 10^3 /\text{mm}^3$). (**Horde, 2013**).

Les anticancéreux par leur mécanisme d'action (antiprolifératif), affecte le développement des cellules tumorales mais également celui des tissus à renouvellement rapide dont fait partie la moelle osseuse. La toxicité hématologique représente l'aspect potentiellement le plus grave parmi tous les effets secondaires. Cette toxicité porte sur les trois lignées mais elle apparaît plus marquée au niveau des lignées faisant intervenir des cellules à durée de vie courte à savoir leucocytes et plaquettes. (**Dorval, 1998**.)

La chimiothérapie, limitant la multiplication des cellules, freine la production de globules blancs. Les globules blancs, et principalement « neutrophiles », sont des cellules impliquées dans la protection contre les infections.

III.3. l'effet de la chimiothérapie sur d'Hémoglobine

La figure 22 rapporte les valeurs moyennes des concentrations de l' hémoglobine (g /dl) chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.

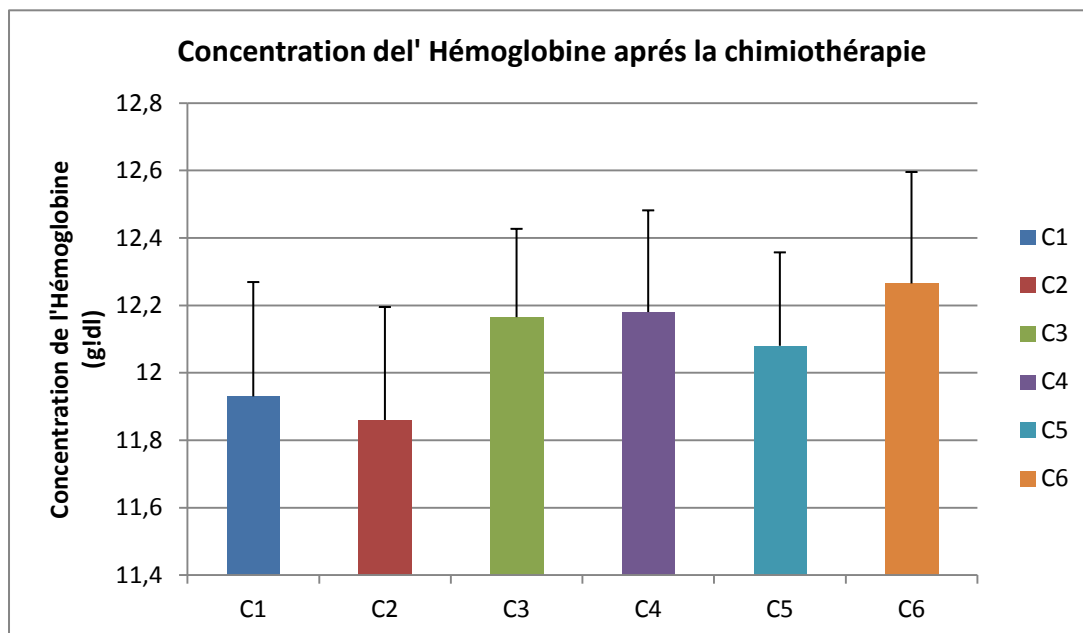


Figure 22 : Histogramme des variations d'Hémoglobine chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapie.

D'après histogramme de la figure 22, nous n'avons pas marqué une différence Statistiquement significative ($p > 0.05$) de la concentration d'Hémoglobine entre les patient traités durant six cures de chimiothérapie (oxaliplatine et la capécitabine). Les résultats moyens sont compris dans l'intervalle des normes internationales qui sont entre (13.4à 16.7 g /dl).

Il a été démontré que l'anémie associée au cancer est d'origine multifactorielle (inflammatoire, saignements, insuffisance médullaire, induite par la chimiothérapie). L'anémie est caractérisée par la baisse du taux d'hémoglobine dans le sang. La quantité de globules rouges (appelés aussi hématies) peut diminuer dans l'organisme pour diverses raisons. Cela a pour conséquence une baisse dans le sang de la quantité d'hémoglobine, avec des valeurs inférieures aux valeurs normales. L'hémoglobine, principal constituant du globule rouge, a pour fonction de fixer l'oxygène au niveau des poumons et de le libérer au niveau des organes. Un déficit en hémoglobine entraîne donc une diminution de l'oxygénation dans tout l'organisme. (Ludwig et Strasser ,2001)

Les résultats trouvé ne marque pas de différence Statistiquement significative mais on remarque une variation du taux d'hémoglobine dans le sang entre la cure 2 et cure 6 , D'après les études effectuer il a été prouver que parmi les effet indésirable de l'oxaliplatine et la capécitabine on

retrouve une hémato toxicité modérée (anémie, leucopénie, thrombopénie) (Thomas, 2010) néanmoins Cet effet indésirable est dose-dépendant, c'est pourquoi une surveillance du patient évitera des conséquences graves.

III. 4. L'effet de la chimiothérapie sur l'ASAT

La figure 23 rapporte les valeurs moyennes des concentrations de l'ASAT (UL/l) chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.

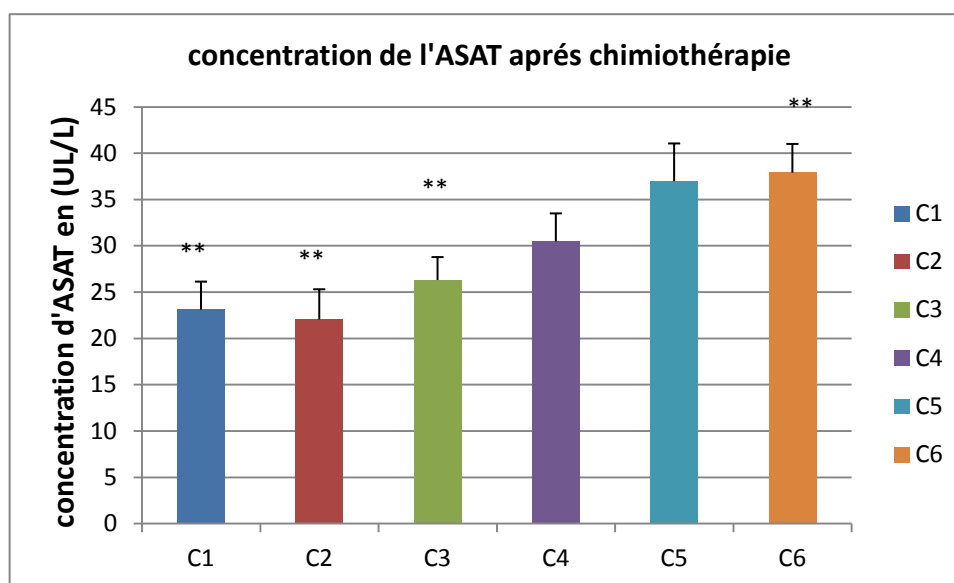


Figure 23 : Histogramme des variations de l'ASAT chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapie.

D'après l'histogramme de la **figure 23**, nous avons marqué une différence statistiquement significative ($p < 0.05$) de la concentration de l'ASAT entre les patients traité durant six cure de chimiothérapies (oxaliplatine et la capécitabine). Les résultats moyen trouver sont au-delà des normes internationales qui sont entre (8 à 30 UL/l)

Par ailleurs une différence statistiquement très significatif ($p < 0.01$) a été enregistré a partir de la cure 1, cure 2, cure3 et la cure 6. Ainsi on remarque un taux croissant de concentration de l'ASAT durant les différentes cures de chimiothérapies.

Les résultats du taux de l'aspartate amino-transférase (ASAT) chez les patients cancéreux après la première cure de chimiothérapie sont illustrés dans la (Figure 22). D'après ces résultats, on constate une augmentation très significative des taux de l'ASAT chez les patients traités avec oxaliplatine / capécitabine dès la premier cure de chimiothérapie

Il a été démontré que le paramètre ASAT est impacté de façon positive lors de l'hémolyse entraînant ainsi une surestimation du taux de cette enzyme (Ali *et al.*, 2014).

III. 5. L'effet de la chimiothérapie sur l'ALAT

La figure 24 rapporte les valeurs moyennes des concentrations de l'ALAT (UL/l) chez des patients atteints d'un cancer du colon après six cures de chimiothérapies.

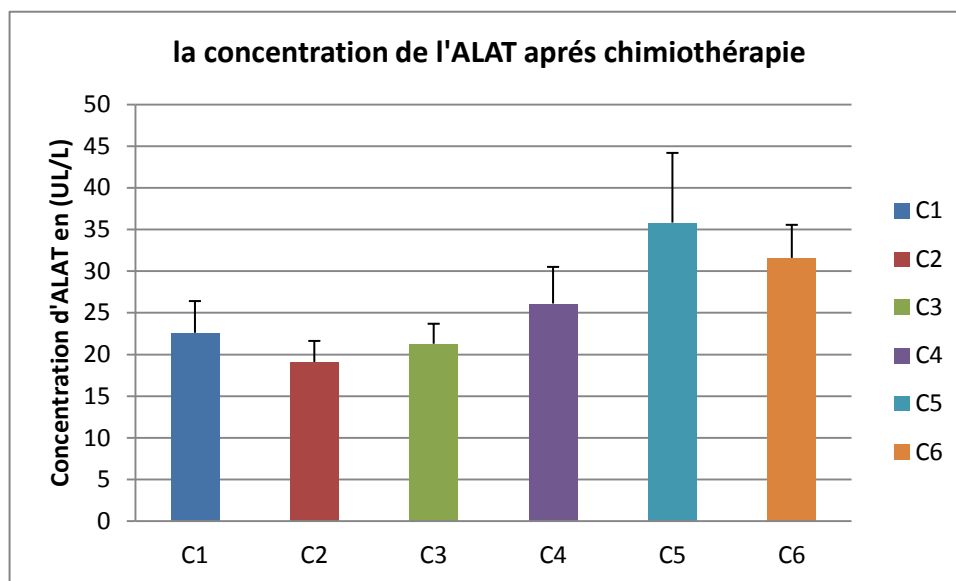


Figure 24 : Histogramme des variations de l'ALAT chez des patients atteints d'un cancer du colon après six cures de chimiothérapies.

D'après l'histogramme de la figure 24, nous n'avons pas marqué une différence statistiquement significative ($p > 0.05$) de la concentration de l'ALAT entre les patients traités durant six cures de chimiothérapies (oxaliplatine et la capécitabine). Les résultats moyens trouvés sont dans l'intervalle des normes internationales qui sont entre (8 à 35 UL/l).

Des études ont démontré que de nombreux médicaments anticancéreux subissent une biotransformation hépatique aboutissant à la formation de métabolites actifs ou, au contraire, à une détoxification. Le métabolisme de ces cytotoxiques fait alors intervenir, à des degrés divers, plusieurs types de réactions physicochimiques. Des anomalies biologiques hépatiques sont très fréquemment observées chez les malades atteints de cancer (Barbare, 1998)

Les résultats trouvés (Figure 24) ne marquent pas une différence statistiquement significative. Néanmoins, on remarque une variation importante du taux d'ALAT entre la cure 2 et la cure 5, qui peut être expliquée par le catabolisme exclusif de la capécitabine dans le foie (80% de la dose) qui, par conséquent, peut altérer la fonction hépatique (Chantry *et al.*, 2014 ; Quaranta *et al.*, 2017).

Très peu de données pharmacocinétiques sont disponibles concernant les sels de platine en cas de perturbations biologiques hépatiques.. Les résultats de l'étude de Graham et al. ne montraient aucune corrélation entre la clairance de l'oxaliplatine et le taux sérique des ALAT chez 26 patients, alors que la clairance était liée de manière significative à la fonction rénale. (Graham *et al.*, 1999)

III. 6. L'effet de la chimiothérapie sur l'urée

La figure 25 rapporte les valeurs moyennes des concentrations de l'urée (g /l) chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.

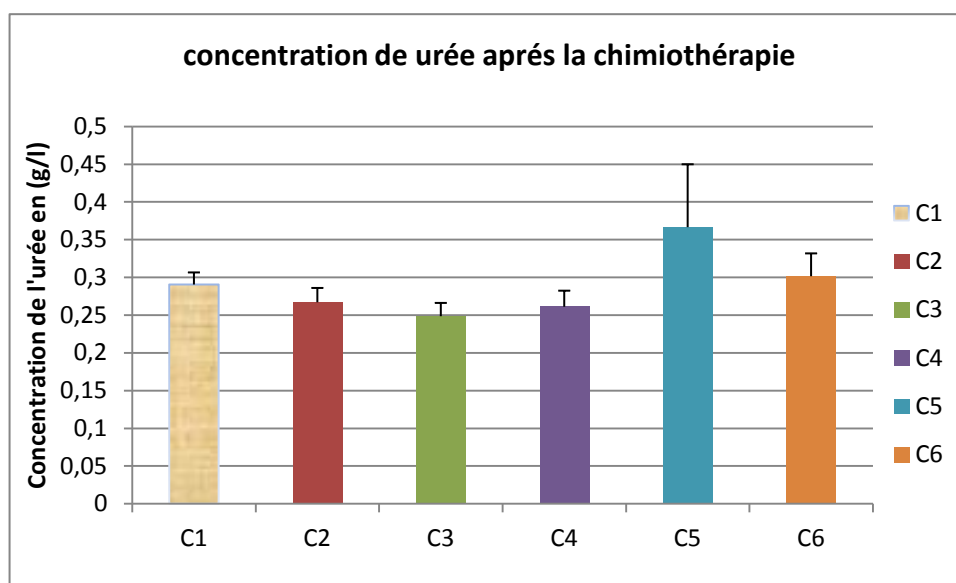


Figure 25 : Histogramme des variations de l'urée chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.

D'après l'histogramme de la **figure 25**, nous n'avons pas marqué une différence statistiquement significative ($p > 0.05$) de la concentration de l'urée entre les patients traité durant six cure de chimiothérapies (oxaliplatine et La capécitabine) . Les résultats moyen trouver sont dans l'intervalle des normes internationales qui sont entre (0.15 a 0.45 g /l)

Outre la toxicité générale, par effet antiprolifératif, les traitements anticancéreux ont parfois une toxicité spécifique vis-à-vis de certains organes. C'est le cas du rein : le mécanisme de toxicité diffère suivant les molécules utilisées.

Peu de médicaments ont une toxicité rénale potentielle, cependant, une fonction rénale altérée peut interférer avec l'élimination de nombre d'entre eux. Il est donc nécessaire de contrôler l'urée et la créatinine avant toute administration de médicament anticancéreux.. (Dorosz, 2011)

L'augmentation de l'urée peut être expliquée par le syndrome hémolytique et urémique ; en effet les patients atteints de ce syndrome présentent une destruction des globules rouges qui induit l'augmentation du taux de l'urée. Le métabolisme des médicaments et le catabolisme protéique ainsi que l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui s'effectue dans les reins peuvent être la cause de l'augmentation du taux de l'urée (**Isnard-Bagnis et al., 2005**).

Les résultats du taux de l'urée (figure 25) après traitement montrent une stabilité de celle-ci chez les patients sous chimiothérapie. Cette observation peut être due à la variation des doses, à la surexposition aux traitements ainsi qu'à l'état d'hydratation des patients (**Isnard-Bagnis et al., 2005 ; Chantry et al., 2014**).

III.7. L'effet de la chimiothérapie sur la créatinine

La figure 26 rapporte les valeurs moyennes des concentrations de Créatinine (mg/l) chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.

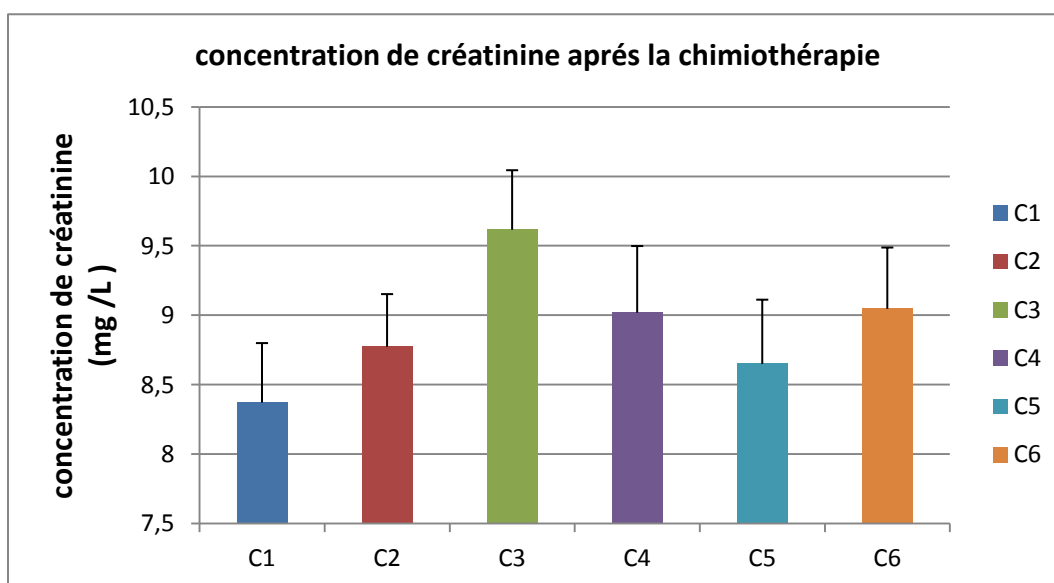


Figure 26: Histogramme des variations de la Créatinine chez des patients atteints d'un cancer du côlon après six cures de chimiothérapies.

D'après l'histogramme de la **figure 26**, nous n'avons pas marqué une différence statistiquement significative ($p > 0.05$) de la concentration de créatinine entre les patients traités durant six cures de chimiothérapies (oxaliplatine et la capécitabine). Les résultats moyens sont compris dans l'intervalle des normes internationales qui sont entre environ (9 à 13 mg/l) (**Horde, 2013**).

Les résultats trouvés (figure 26) montrent des variations importantes du taux de la créatinine sur six cures de chimiothérapies, qui peuvent être expliquées par le fait qu'approximativement 50% de la

dose reçue d'oxaliplatine est éliminée dans le 1er jour suivant l'administration. ; la demi-vie plasmatique de l'oxaliplatine étant très brève, de l'ordre de 14,1 minutes due à son hydrolyse excessive en présence d'ions chlorure et à une clairance rénale rapide (**Alcindor et Beauger , 2011**), l'Excrétion majoritaire de capécitabine se fait par voie urinaire dont 3% sous form Inchangée et reste sou forme de métabolites (**kasser,2001**)

CONCLUSION

CONCLUSION

Ce travail a été mené dans le cadre de l'étude de l'effet de la chimiothérapie (oxalipatine et Capécitabine) sur quelques paramètres plasmatiques et biochimiques (Asat, Alat ; créatinine, urée) de la fonction rénale et fonction hépatique.

Les résultats obtenus indiquent que la chimiothérapie entraîne des troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie) à des fréquences variables. Nous avons pu mettre en évidence que ces traitements de chimiothérapie peuvent également entraîner des perturbations des paramètres biochimiques ASAT, ALAT, créatinine et urée chez ses patients atteints du cancer du côlon. Ce qui peut-être expliquer une atteinte hépatique et rénale.

La toxicité et les effets indésirables de la chimiothérapie sont multiples, selon les types des traitements et les posologies administrées de nos jours en clinique humaine. La combinaison de plusieurs agents de chimiothérapie, accentue cette toxicité provoquant ainsi une intolérance médicamenteuse des patients cancéreux. Cela, altère l'indice thérapeutique et la qualité de vie de ces patients.

À l'avenir, nous préconisons d'élargir notre étude, en clinique, en sélectionnant un effectif beaucoup plus important de patients. De cette façon nous permettra d'expliquer l'effet immédiat des anticancéreux utilisés seuls ou combinés sur les différentes cellules du sang et lever tout équivoque. La compréhension de ces mécanismes sur le plan moléculaire nous conduit à proposer un complément de traitement, sans pour autant altérer l'efficacité des anticancéreux, minimiser aussi les effets indésirables et améliorer l'espérance de vie des patients cancéreux.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

A

- Alcindor, T. & Beauger, N. 2011. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol*, 18, 18-25.
- Ali D., Sacchetto E., Dumontet E., Le Carrer D., Orsonneau J L., Delaroche O. and Bigot-Corbel E. (2014). Hemolysis influence on twenty-two biochemical parameters measurement. *Annales de biologie clinique*. 72: 297-311.
- Anaes. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. 1998.
- Andersen, V., L. Agerstjerne, D. Jensen, M. Ostergaard, M. Saebo, J. Hamfjord, E. Kure and U. Vogel (2009). "The multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphism Grs3789243-A is not associated with disease susceptibility in Norwegian patients with colorectal adenoma and colorectal cancer; a case control study." *BMC Med Genet* 10: 1
- André, T, Louvet, C., Maindrault-goebel, F. & Gramont, A. D. (2001). [Oxaliplatin in combination with 5-fluoro-uracil and folinic acid as treatment of metastatic colorectal cancer]. *Bull Cancer* 88 Spec No, S20-5.
- Aparicio.T. Carcinogénèse colique : données fondamentales. s.l : Editions Elsevier Masson, 2007
- Arne S, Nicole M. Anatomie Physiologie Biologie. Système digestif, nutrition et métabolisme. 2ème édition, 2002 ; 322-361.

B

- Bajetta E ,Carnaghi C, Somma L, Stampino CG .A pilot safety study of capecitabine , a new oral fluoropyrimidine ,in patients with advanced neoplastic disease .*tumori* 1996 ;82 :450-2 .
- Barbare JC. Quantification de la fonction hépatique : pourquoi et comment ? *Hepato-Gastro* 1998 ; 5 : 423-31.
- Boparai K.S., Mathus-Vliegen E.M., Koornstra J.J., Nagengast F.M., van Leerdam M., van Noesel C.J., et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study *Gut* 2010 ; 59 : 1094-1100.
- Bosset.J-F, Rouanet.P *Cancer colorectal* Edition 2005 (polycopié national de cancérologie)
- Boutron- Ruault M-C. *Nutrition et Cancer* .EMC Endocrinologie –Nutrition 2007; 10 :304-10
- Boyle, P. and J. S. Langman (2000). "ABC of colorectal cancer: Epidemiology." *BMJ* 321(7264): 805-808.

C

- Chantry A S., Quaranta S., Ciccolini J. and Lacarelle B. (2014). Clinical application, limits and perspectives of pharmacogenetic and pharmacokinetic analysis of anticancer drugs. *Annales de biologie clinique*. 72: 527-542
- .(Chang CY, Schiano TD. Drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1135—51.
- Caquet R. Temps de prothrombine, in : 250 examens de laboratoire, Issy-les-Moulineaux éditions Elsevier Masson, 2008. p.384-7.
- Chaudhury NK, Montag BJ, Heidelberger C. studies on fluorinated pyrimidines III. The metabolism of 2-14C-5-fluorouracil and 2-14C5-fluoroorotic acid in vivo. *Cancer Res* 1958; 18:318-328.
- Clapper, M. L., W. C. Chang, et al. (2001). "Chemoprevention of colorectal cancer." *Curr Opin Oncol* 13(4): 307-13.

D

- Dalmas V., Brémond-Gignac D., Douard R., Dupont S., Latrémouille C., Le Minor J.M., Pirro N., Sèbe P., Vacher C., Yiou R (2009). In: *Anatomie générale*. Edition Elsevier Masson, pp : 173..
- de Jonge V, Sint Nicolaas J, Cahen DL, Moolenaar W, Ouwendijk RJ, Tang TJ, van Tilburg AJ, Kuipers EJ, van Leerdam ME, SCoPE Consortium. *Gastrointest Endosc*. 2012 Jan; 75(1):98-106.
- Deloughery TG. Management of acquired bleeding problems in cancer patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24:603-24.
- Dhand S, Bahrain H. Rituximab-induced severe acute thrombocytopenia: a case report and review of literature. *Cancer Invest* 2008; 26:913-915.
- Dominique Wendum ,jacqueline Fontugne and Laurent Beaugerie . Collège Français des Pathologistes (CoPath) ,2014.
- Dorval . T. Surveillance d'un patient sous chimiothérapie et radiothérapie. s.l. : Editions Doin, 1998.
- Du x. et al. (2012) : Comparison between copper and cisplatin transport mediated by human copper transporter 1 (hCTR1) *Metallomics*, 4, 679-685.
- Durand G, Arveux P, Milan C et al. Vécu d'une campagne de dépistage de masse des cancers colorectaux par les médecins généralistes. *Cah Socio Démo Med* 1992 ; 32(2-3) :191-205.Edition 2008 ; 64 : pages 14-15.

E

- Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Laiho E, Kanesan K, Cantor SB, Benjamin RS. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2001; 19:1137-46

F

- Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Bosch J. Reversal of portal
- Fodde R., Smits R., Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer *Nat Rev Cancer* 2001 ; 1 : 55-67 hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growthfactor and plateletderived growth factor blockade in rats.*Hepatology*,2007;p46:1208–17.

G

- Girard J-M. Hématocell.fr. Hémogramme selon l'âge. [En ligne] Novembre 2014.
- Gligorov J., Benderra M A., Zaoui M., Sabbah M. and Larsen A. (2017). Cancer stem cells and chemotherapy. *Bulletin du cancer*. 104: 1085-1087.
- Graham, M. A., Lockwood, G. F., Greenslade, D., Brienza, S., Bayssas, M. & Gamelin, E. 2000. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin Cancer Res*, 6, 1205-18.
- Grem JL, Fischer PH. Augmentation of 5-fluorouracil cytotoxicity in human colon cancer cells by dipyridole. *Cancer Res*, 1985; 45:2967-2972 .

H

- Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Zaidi Z, Boukharouba H, Moussaoui H, Kara L, Ayat A, Makhloufi K, Bouchaibi I, Atoui, Virdone S and Serraino D. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *Technology in cancer research & treatment*, 3(9): 100-104, 2015
- Heresbach.D, Heresbach le berre.n Les foyers de cryptes aberrantes (FCA) coliques : une lésion précancéreuse à dépister ? 1998
- Heresbach.d,d'allium.P-N, Heresbach le berre.n, Corbinais.s,pagenaul.m, Bretagne.j-f, Anomalies biologiques moléculaires des polypes coliques Hépatogastro, Avr 2003 ; 10 (2) : 129-40.
- Hoerni.B, La mucite buccale,2003 .journal of cancer.

BIBLIOGRAPHIE

- Holzer AK, Manorek GH, Howell SB Contribution of the major copper influx transporter CTR1 to the cellular accumulation of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin *Mol Pharmacol*. 2006 Oct; 70(4):1390-4.
- Houghton JA, Ebanks R, Harwood FG, Tillman DM. Inhibition of apoptosis after thymineless stress is conferred by oncogenic K-Ras in colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res*. 1998 Nov; 4(11):2841-8.

I

- Ingraham HA, tseng BY, Goulian M. Nucleotide levels and incorporation of 5-fluorouracil and uracil into DNA of cells treated with 5-fluorodeoxyuridine. *Mol Pharmacol* 1982;21: 211-216.
- Isnard-Bagnis C., Moulin B., Launay-Vacher V., Izzedine H., Tostivint I. and Deray G. (2005). Anticancer drug-induced nephrotoxicity. *Nephrologie & thérapeutique*. 1: 101-114.
- Issa, JP (2004). "CpG island methylator phenotype in cancer." *Nat RevCancer* 4(12):988-93.

J

- Johnson, Sara M. Xiaofu Wang, and B. Mark Evers. (2009). triptolide inhibits proliferation and migration of colon cancer cells by inhibition of cell cycle regulators and cytokinereceptors. *J Surg Res* 168(2): 197–205
- Jass JR et SObin LH. Histological typing of intestinal tumors. who international histological classification of tumors ,2nd ed. Berlin: springer-verlag, 1989.
- Jerremalm, E., Wallin, I. & Ehrsson, H. 2009. New insights into the biotransformation and pharmacokinetics of oxaliplatin. *J Pharm Sci*, 98, 3879-85.
- Julie. C (Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne) Anatomie pathologique : Polypes et cancers coliques Edition juillet 2008.

K

- Kaiser .J.M. 2001 Tome XX .Médicament utilisé en cancerologie (4^{ème} édition)
- Kufe DW, Major PP. 5-fluorouracil incorporation into human breast carcinoma RNA correlates with cytotoxicity. *J Biol Chem* 1981; 256: 9802-9805.
- Kundu, N. & Heidelberger, C. (1974), 'Cyclopenta(f)isoquinoline derivatives designed to bind specifically to native deoxyribonucleic acid. 3. Interaction of 6-carbamylmethyl-8-methyl-cyclopenta(f)isoquinolin-3(2H)one with deoxyribonucleic acids an polydeoxyribonucleotides.', *Biochem Biophys Res Commun*. 60(2), 561-8..

BIBLIOGRAPHIE

- Kweekel, D. M., Gelderblom, H. & Guchelaar, H. J. 2005. Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer Treat Rev*, 31, 90-105.

L

- Laethan.V Cancer colorectal : nouveaux traitements L'encyclopédie des maladies, Belgique ; Novembre 2013
- Lagergren J., Ye W., Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 542-547.
- Lane D.P. Cancer. P53, Guardian of the genome *Nature* 1992; 358:15-16 5cross-ref
- Lassere .Y. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *European Journal of Oncology Nursing*. 2004, Vol. 8, 31-40.
- Laurent-puig.P, Lievre.A La voie de signalisation RAS/MAPK (RAS/MAPK signaling pathway)*Cancéro Dig*, 2010; 2 (1): 38-42
- Lebwohl, D. & Canetta, R. (1998), 'Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update', *Eur J Cancer* 34, 1522-34.
- Levi, F., Metzger, G., Massari, C. & Milano, G. 2000. Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects. *Clin Pharmacokinet*, 38, 1-21.
- Longley, D. B.; Harkin, D. P. & Johnston, P. (2003), '5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies.', *Nat Rev Cancer*. 3(5), 330-8.
- Lonial S, Waller EK, Richardson PG, Jagannath S, Orłowski RZ, Giver CR, Jaye DL, Francis D, Giusti S, Torre C, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Schenkein DP, Esseltine DL, Anderson J, Xiao H, Heffner LT, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:3777-3784.
- Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol*. 2001;28(2 Suppl 8):7-14.
- Lullmann H et Klaus Mohr (2006) : Rôle du foie dans la dégradation des médicaments, dans : « Atlas de poche de pharmacologie », 3ème édition Flammarion, pp : 32
- Lynch H.T., Lynch P.M., Lanspa S.J., Snyder C.L., Lynch J.F., Boland C.R. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications *Clin Genet* 2009 ; 76 : 1-18 .

N

- Nuhrich, Alain. 2008. « Médicaments antitumoraux dérivés du Platine ». Enseignement de Chimie Thérapeutique octobre

M

- Marchall.W et Bangert.S.K (2005). Biochimie médicale, physiopathologie et diagnostic. Edition Elsevier, pp : 59-99.
- Marieb E.N, Lachaine R (2008). Biologie humaine, Edition Pearson, pp: 547-549
- Meziane.M. Hyperpigmentation à la capécitabine suivie de syndrome mains-pieds : une nouvelle observation. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2012, Vol. 139, 221228.
- Madelaine.I, Faure.P, Berthou.J Pharmacie clinique et thérapeutique ; pages : 629-630 Elsevier Masson ; 2008.
- masayoshi Shiga-gun Yamada, Shigeki Sekine, Reiko Ogawa, Hirokazu Taniguchi, Ryoji Kushima, Hitoshi Tsuda, Yae Kanai The Journal of pathology2012 métabolisme. 2ème édition, 2002 ; 322-361.
- Müller HJ.veranlagungen fur kolrektal karzinome.In ; national krebs bekampfungs programm darmkerbes , bundesamt fur Gesungheit und schweizerische krebs. Ligapeut,2000 ;S.49-53.
- Maamri A. (2016). Le Cancer au Maroc Oriental : Etat et évolution entre 2005 et 2010 - Cancer in Eastern Morocco: Status and Evolution between.... *Annales des Sciences de la santé*, **1**: 3 - 18.

O

- O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al.; The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990;98(2):371–379.

P

- Paillas S. Etude des mécanismes de résistance à l'Irinotécan dans le cancer colorectal :implication de la MAPK p38, thèse de doctorat. Université Montpellier II. Science et Technique Du Languedoc 2011 ; 93
- Poulsen M.L., Bisgaard M.L. MUTYH associated polyposis (MAP) *Curr Genomics* 2008 ; 9 : 420-435.

R

- Ramé A et Théron S (2007). Anatomie et physiologie. *Edition Elsevier Masson*, pp 201-254.

BIBLIOGRAPHIE

- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3):247-57

S

- Schäffler A, Menche N. Système digestif, nutrition et métabolisme. *Anatomie Physiologie*. Ed Maloine 2004; 18:322-361 .
- Scholz M, Gross A, Loeffler M. A biomathematical model of human thrombopoiesis under chemotherapy. *J Theor Biol* 2010; 264:287-300.
- Scheeff, E.; Briggs, J. & Howell, S. (1999), 'Molecular modeling of the intrastrand guanine-guanine DNA adducts produced by cisplatin and oxaliplatin', *Mol Pharmacol* **56**, 633–643
- SELMANI Zine-Eddine. Abord laparoscopique des cancers colorectaux. thèse de doctorat en sciences médicales. Oran : Université d'Oran faculté de médecine, 2013, p15-29
- Service de chirurgie viscerale (centre hospitalier universitaire Vaudois) Hemicolectomie Edition 2009-2010.
- Shinya H et Wolff WI .Morphology ,anatomic distribution and cancer potential of colonic polype.*Ann.surg*,1979;190 :679-683.
- Silbernagl S et Despopoulos A (2008). Nutrition et digestion. Dans « Atlas de poche de physiologie ». Médecine Sciences Publications, 4ème édition, pp : 212-216.
- Sjoblom T., Jones S., Wood L.D., Parsons D.W., Lin J., Barber T.D., et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers *Science* 2006 ; 314 : 268-274.
- Smith L.H, Dixon J.D, Stringham J.R et al.Pivotal role of PAI-1 in a murine model of hepatic vein thrombosis. *Blood* 2006; p107: 34-132.
- Soulie M., Portier G. and Salomon L. (2015). Oncological principles for local control of primary tumor. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 25: 918-932.
- Sportes A , Barthélémy P, Kurtz JE . Actualités et aspects pratiques de la chimiothérapie orale par capécitabine en cancérologie digestive . *mt* 2013 ;19(2) :139-45 doi :10.1684 /met 2013 .0400.
- Stevens A.et Lowe J.tube digestif : le gros intestin. *Histology* ,1992 ;10 :170-172

T

- Thomas.F. *Cours de pharmacologie sur les anticancéreux, UE BTC (Biologie et thérapeutique des cancers)*. 2010.

BIBLIOGRAPHIE

- Tia L J P., Lui A G A., Chua N S. and Strebel H M J S. (2014). Chemotherapy-Induced Neutropenia, Anemia and Thrombocytopenia among Filipino Breast Cancer Patients on Adjuvant Chemotherapy. *Acta Medica Philippina*. 49: 2- 2015.
- Troussard X., Vol S., CORNET E., et al. Étude des valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte : un besoin pour une meilleure interprétation et pour l'accréditation du laboratoire. *Ann BiolClin*, 2014. pp. 561 - 81. Vol. 72(5).
- Tsong, W. H., W. P. Koh, J. M. Yuan, R. Wang, C. L. Sun and M. C. Yu (2007). "Cigarettes and alcohol in relation to colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study." *Br J Cancer* 96(5): 821-827.

V

- Valérie Delavigne. (2009). *Les cancers*. ©Springer-Verlag France 978-2-287-85840-6.
- Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P., Lynch H.T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1453-1456.
- Vassault A. Aminotransférases. *Encyclopédie Médico Chirurgicale Biologie médicale*, 90-10-0130, 2003
- Viala.A et Botta.A (2007). *Toxicologie. 2ème Editions TEC & DOC. Cedex*, pp: 19-22.
- Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, Calan de L, Danquechin Dorval E. *Cancer du colon.Gastro-Entérologie* 2003; 9: 1-18

W

- Walther A, Johnstone E, Swanton C, et al. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2009 ; 9 : 489-99.

X

- Xu, X. L., J. Yu, H. Y. Zhang, M. H. Sun, J. Gu, X. Du, D. R. Shi, P. Wang, Z. H. Yang and J. D. Zhu (2004). "Methylation profile of the promoter CpG islands of 31 genes that may contribute to colorectal carcinogenesis." *World J Gastroenterol* 10 (23): 3441-54.

Y

- Yonezawa a., inui k.i. (2011) : Organic cation transporter OCT/SLC22A and H+/organic cation antiporter MATE/SLC47A are key molecules for nephrotoxicity of platinum agents, *Biochemical Pharmacology*, 81, 563-568.

Z

- Zisman, A. L., A. Nickolov, R. E. Brand, A. Gorchow and H. K. Roy (2006). "Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco: implications for screening." *Arch Intern Med* 166(6): 629634
- Zupancic M, Shah PC, Shah-Khan F. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol* 2007; 8:634-41)

Indexe

Indexe

Indexe

Préparation du traitement

Les drogues utilisées dans la chimiothérapie sont préparée dans une salle spécialisée sous une hotte qui aspire les molécules libérées dans l'aire (volatile), et sont dilues dans une solution salée. **Résultats des paramètres plasmatiques** : Les résultats obtenus à partir de 20 patients :

Indexe

Plaquettes :

Tableau 1: les taux de plaquette (/mm³) de 20 patients après chaque cure de chimiothérapie.

plaquette /mm ³	C1	C2	C3	C4	C5	C6
P1	245000	245000	189000	209000	213000	185000
P2	350000	410000	426000	307000	330000	330000
P3	237000	288000	250000	155000	130000	187000
P4	203000	160000	155000	156000	180000	138000
P5	245000	272000	257000	223000	216000	211000
P6	292000	171000	261000	245000	260000	207000
P7	251000	195000	208000	222000	181000	184000
P8	320000	360000	375000	184000	165000	190000
P9	353000	137000	234000	123000	150000	101000
P10	407000	222000	167000	164000	140000	149000
P11	204000	179000	130000	126000	105000	102000
P12	188000	194000	153000	145000	115200	123000
P13	334000	237000	161000	161000	136000	102000
P14	251000	188000	267000	210000	190000	293000
P15	324000	225000	133000	158000	107000	85000
P16	227000	214000	184000	173000	152000	130000
P17	188000	214000	267000	210000	190000	130000
P18	255000	309000	250000	253000	214000	217000
P19	341000	321000	275000	237000	180000	188000
P20	238000	230000	199000	123000	105000	203000

Indexe

Globules blancs :

Tableau 2 : les taux de Globule blanc (/mm³) de 20 patients après chaque cure de chimiothérapie.

Globule blanc/mm ³	C1	C2	C3	C4	C5	C6
P1	4800	4800	4740	5300	5900	5100
P2	6900	6500	4100	5200	4100	3200
P3	7300	7200	9900	6790	6880	6700
P4	7100	6550	6100	6500	5100	7700
P5	5300	5500	11880	12100	6650	4400
P6	10620	7590	6830	5800	8330	10680
P7	5280	4390	4670	6020	4900	6000
P8	6700	11000	6000	6740	5990	7640
P9	7100	6250	4830	4430	4420	3440
P10	1000	4700	3500	4400	5700	6008
P11	6200	5900	7900	7000	6500	8400
P12	5700	6400	5900	5320	6500	5900
P13	8300	7400	7380	6750	4970	5900
P14	3800	3900	4900	4300	2500	3880
P15	7730	7600	7200	6200	7600	7100
P16	4950	6200	3800	5240	4320	4800
P17	3900	3400	4300	4300	2500	2800
P18	6800	5800	5500	5500	4500	5000
P19	6400	5400	4700	5100	4500	4590
P20	4600	4600	4900	4200	3500	3800

Indexe

Hémoglobine :

Tableau 3: les taux d' Hémoglobine (g/dl) de 20 patients après chaque cure de chimiothérapie.

Hémoglobine g /dl	C1	C2	C3	C4	C5	C6
P1	12	12	13.4	13.8	14	14.2
P2	11.5	11.9	10.8	11	11	10.9
P3	14.5	15.2	15.1	14.5	13.9	15.2
P4	14.1	11.7	13.5	13.7	13.8	13.6
P5	13.7	13.4	13.8	14	15	15.2
P6	8.2	7.6	11	9.7	10.8	12.1
P7	12.3	12.2	11.4	12.5	12.2	11.8
P8	13.6	12.5	12.6	12.6	12	13
P9	11.7	13	12.4	11.8	11.6	10.2
P10	10	10.7	10.8	11.8	12	13
P11	13	13	12.6	11.4	11.8	12.3
P12	10.6	9.7	10.5	11.5	12	11.4
P13	12.7	11.8	12	10.7	11	10.9
P14	11.7	11.2	11.9	11.5	11.2	12.5
P15	11.5	11.7	11	11.1	11.7	11.6
P16	11	12.2	11.8	13	11.8	12.3
P17	11.2	11.6	11.9	11.5	11.2	10.7
P18	12.5	12.7	12.7	13	12.6	12.5
P19	10.3	11.9.	12.6	14	12	12
P20	12.5	11.5	11.5	10.5	10	9.9

Indexe

L'aspartate-aminotransférase (ASAT) :

Tableau 4: les taux d ASAT (UI/l) de 20 patients après chaque cure de chimiothérapie.

ASAT (UI/l)	C1	C2	C3	C4	C5	C6
P1	11.7	11.7	11.3	16	21	25
P2	27	15.9	39	31	24	24
P3	16	15	21	29	25	29
P4	19	20.4	25.4	25.4	59.50	48
P5	29	74	23	40	46	61
P6	71	46	32	25	22	28
P7	18	22	22	13	99	63
P8	34	32	46	44	45	45
P9	11	17	20	25	25	32
P10	31	18	20	31	25	31
P11	33	22	20	23	30	37
P12	15	15	34	31	37	24.5
P13	12	12	14	16	36	36
P14	24	23	33	35	27	27
P15	11.5	11.5	12	12	28	36.35
P16	27	15	18	74	56	73
P17	23	23	30	35	27	27
P18	16	13	37	37	38	37
P19	15.9	17.2	17.3	33	31	31
P20	17	17	51	34	38	43

Indexe

L'alanine-aminotransférase (ou ALAT) :

Tableau 5: les taux d' ALAT(UI/l) de 20 patients après chaque cure de chimiothérapie.

ALAT (UI/l)	C1	C2	C3	C4	C5	C6
P1	6.8	6.8	0.7	16.4	16	18.5
P2	23	14.1	21	17	14	14
P3	12	20	14	15	19	25
P4	13	12.9	16.8	16.8	42.30	41
P5	39	42	54	89	69	55
P6	70	34	16	12	7	17
P7	13	22	16	4	180	76
P8	30	52	24	26	21	27
P9	11	11	10	12	9	12
P10	26	16	15	27	20	25
P11	63	21	22	25	29	41
P12	10	10	20	21	23	14.6
P13	13	13	12	12	31	31
P14	23	16	30	43	26	26
P15	10.6	10.6	17	15	40	33.63
P16	17	18	21	60	64	68
P17	16	16	33	43	26	26
P18	16	13	21	21	30	17
P19	26.5	20.6	17.9	24	24	42
P20	13	13	38	23	26	22

Indexe

L'urée :

Tableau 6 : les taux d'urée (g/l) de 20 patients après chaque cure de chimiothérapie

Urée (g/l)	C1	C2	C3	C4	C5	C6
P1	0.26	0.26	0.19	0.25	0.26	0.26
P2	0.27	0.10	0.25	0.26	0.24	0.24
P3	0.37	0.27	0.38	0.33	0.22	0.31
P4	0.19	0.15	0.15	0.15	0.15	0.42
P5	0.23	0.38	0.26	0.19	0.19	0.19
P6	0.30	0.32	0.18	0.12	1.9	0.28
P7	0.28	0.26	0.22	0.35	0.24	0.34
P8	0.32	0.27	0.22	0.30	0.50	0.32
P9	0.35	0.36	0.32	0.33	0.41	0.34
P10	0.24	0.18	0.30	0.18	0.4	0.30
P11	0.26	0.23	0.25	0.16	0.22	0.17
P12	0.12	0.12	0.17	0.21	0.21	0.19
P13	0.38	0.31	0.34	0.5	0.24	0.24
P14	0.25	0.38	0.35	0.31	0.35	0.35
P15	0.32	0.279	0.12	0.10	0.22	0.16
P16	0.25	0.22	0.11	0.24	0.18	0.33
P17	0.38	0.26	0.35	0.31	0.35	0.24
P18	0.27	0.25	0.25	0.35	0.41	0.8
P19	0.37	0.34	0.29	0.29	0.30	0.30
P20	0.4	0.4	0.27	0.32	0.34	0.25

Indexe

Créatinine :

Tableau 7: les taux de Créatinine mg/L de 20 patients après chaque cure de chimiothérapie.

Créatinine mg/L	C1	C2	C3	C4	C5	C6
P1	8.9	8.9	10.6	10	10	10.3
P2	6	6.9	12	7	5	5
P3	8	10	9	11.2	9.4	8
P4	8	6	6	8.21	6.87	6
P5	7.3	6	7	5.9	7.4	8
P6	11.5	10.8	9.5	9.2	9.1	8.7
P7	9	9	10.8	9.1	5.6	8
P8	8	8	7	9	7	9
P9	9.8	10	11.4	9.6	11.5	10
P10	8.14	7	11.45	12.99	9	10
P11	10.90	12	13.67	10.61	10.9	11.36
P12	7.12	8.1	7.5	9.8	9.2	9.8
P13	10.9	11.8	11.2	11.8	10.9	9.6
P14	8.4	9.8	10	9.4	8.9	8.9
P15	0.35	10	10	10	12.5	9.90
P16	8	8	8.7	3	5	6
P17	9.8	8.2	10	9.4	8.9	9.8
P18	6.61	7.93	7.9	8.07	9.72	14
P19	10.56	8.04	9.60	8.1	8.1	9.57
P20	7	9	9	8	08	9