

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur  
et de la recherche scientifique  
Université Chadli Bendjedid  
El Tarf



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة الشاذلي بن جديد  
الطارف

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie

جامعة الشاذلي بن جديد  
UNIVERSITE CHADLI BENDJEDID

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم البيولوجيا



## Mémoire de Fin d'Études

Présenté en vue de l'obtention d'un Diplôme de Master 2 Recherche

« Toxicologie Fondamentale et Appliquée »

### THÈME

**Modalités d'application du protocole chimiothérapeutique au sein  
du service d'oncologie (El-Tarf, Annaba): Risques et efficacité**

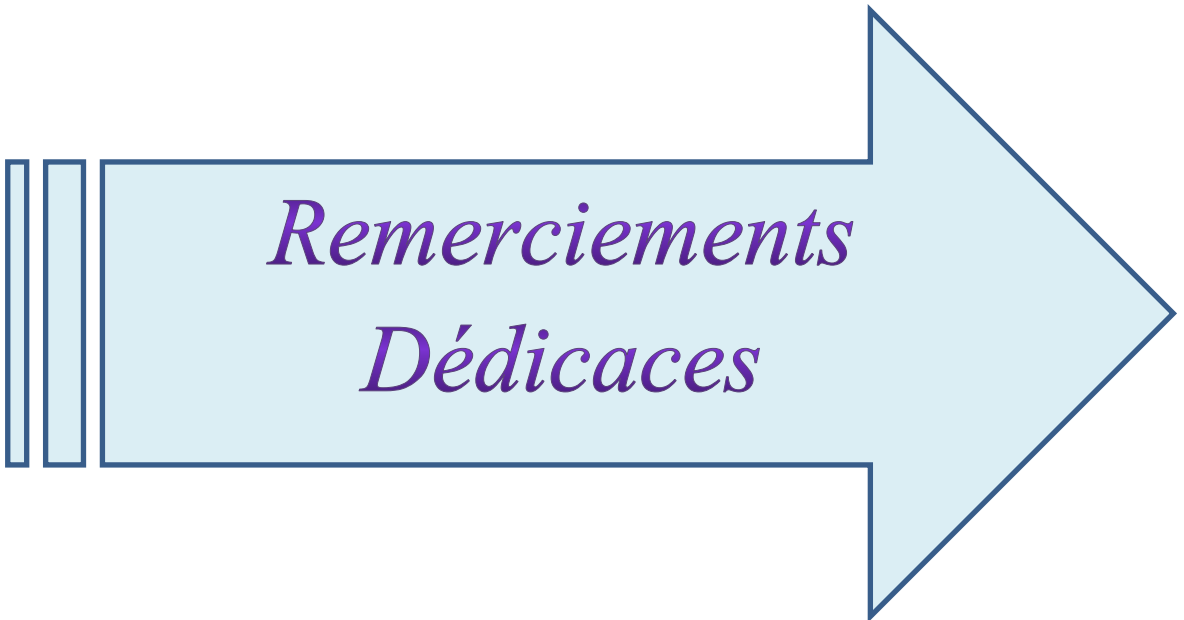
Soutenu le : 02/07/2023

Présenté Par : GHARBI Asma / MECIF Khalida

Devant le jury composé de :

Dr. Boumedris Zinneddine	MCA	Président	UCBET
Dr. Gheid Samira	MCA	Examinatrice	UCBET
Pr. Djabali Nacira	Prof	Promotrice	UCBET

Année universitaire 2022 - 2023



*Remerciements*

*Dédicaces*

## Remerciements

*Avant tout, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant qui nous a donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour réaliser ce travail.*

*Nous adressons nos remerciements à notre promotrice*

*Pr. Djabali Nacira pour l'honneur qu'elle nous a accordé d'accepter de nous encadrer.*

*Nous vous remercions, très sincèrement, de nous avoir encadrées avec beaucoup de rigueur et de sérieux, de nous avoir permis de réaliser ce travail dans de très bonnes conditions.*

*Merci de nous avoir orienté, aidé et conseillé à chaque étape de notre travail.*

*Nous tenons à remercier Dr. Boumedris Zinneddine et Dr. Gheid Samira d'avoir accepté de présider, juger et examiner notre travail.*

*Nous tenant aussi à remercier tout le personnel du service d'oncologie et le personnel du laboratoire d'analyse médicale de l'hôpital d'El Tarf pour leurs aides précieuses, leurs conseils et leurs gentillesse.*

*Un grand merci à toute personne ayant contribué, d'une manière ou d'une autre, à la réalisation de ce modeste mémoire.*

*À ma très chère Maman,*

Je dédie ce mémoire à la femme extraordinaire qui m'a donné la vie et m'a guidé avec amour et dévotion depuis le tout début. Tu es ma source d'inspiration la plus profonde et ma force inébranlable.

Tu as sacrifié tant de choses pour moi, mettant constamment tes propres besoins de côté pour m'aider à grandir et à réussir. Tes encouragements infatigables, tes mots réconfortants et tes sages conseils m'ont guidé sur le chemin de la connaissance et de l'épanouissement.

*À mon cher père,*

Depuis mon tout premier pas dans le monde du savoir, tu as été à mes côtés, me guidant avec patience et bienveillance. Ta présence inébranlable m'a donné l'assurance nécessaire pour affronter les défis académiques et m'a montré l'importance du travail acharné et de la persévérance.

Tu m'as appris à être curieuse, à poser des questions, à chercher la vérité et à ne jamais cesser d'apprendre. Tu as été mon mentor, mon enseignant et mon modèle de détermination. Ta sagesse et ton expérience m'ont aidé à trouver ma voie, à forger mon identité et à embrasser les opportunités qui se sont présentées à moi. Je suis profondément reconnaissante pour les sacrifices que tu as consentis pour moi et pour notre famille. Tu t'es toujours dévoué à nous fournir le meilleur et à nous encourager à poursuivre nos rêves.

Vos encouragements chaleureux et vos sages conseils m'ont guidé sur le chemin de l'apprentissage et de l'épanouissement personnel. C'est grâce à vous que j'ai pu franchir chaque obstacle avec détermination et confiance. Je vous serai éternellement reconnaissante pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi. Ce mémoire est autant le vôtre que le mien.

*À mes sœurs Aya et Ikhlas,*

Mes complices et mes meilleures amies, votre présence a été une source infinie de joie et de motivation. Vos sourires réconfortants et votre amour inconditionnel ont été mes sources d'énergie les plus puissantes. Nous avons partagé tant de moments précieux, des rires aux larmes, des défis aux réussites. Votre présence à mes côtés a renforcé ma détermination et m'a rappelé que nous sommes une équipe indissociable. Je vous aime tous profondément.

*À mes chers grands-parents,*

Les moments passés à vos côtés, à écouter vos histoires et à apprendre de vos expériences, ont façonné ma vision du monde et m'ont permis de grandir en une personne curieuse et ouverte d'esprit. Votre sagesse est une bénédiction que je chéris chaque jour.

*À mes chers amis, spécialement Belbahi Fatima Zohra,*

À travers les hauts et les bas, vous avez toujours été là pour moi, me soutenant dans les moments difficiles et célébrant avec enthousiasme mes joies et mes succès. Votre présence chaleureuse et votre amitié sincère ont comblé ma vie de bonheur et de réconfort.

Votre amitié est un cadeau précieux que je chéris chaque jour. Vous m'avez montré ce que signifie vraiment être entouré d'amour. Grâce à vous, je me sens soutenue et inspirée à poursuivre mes passions et à croire en moi-même.

Je dédie ce modeste travail à :

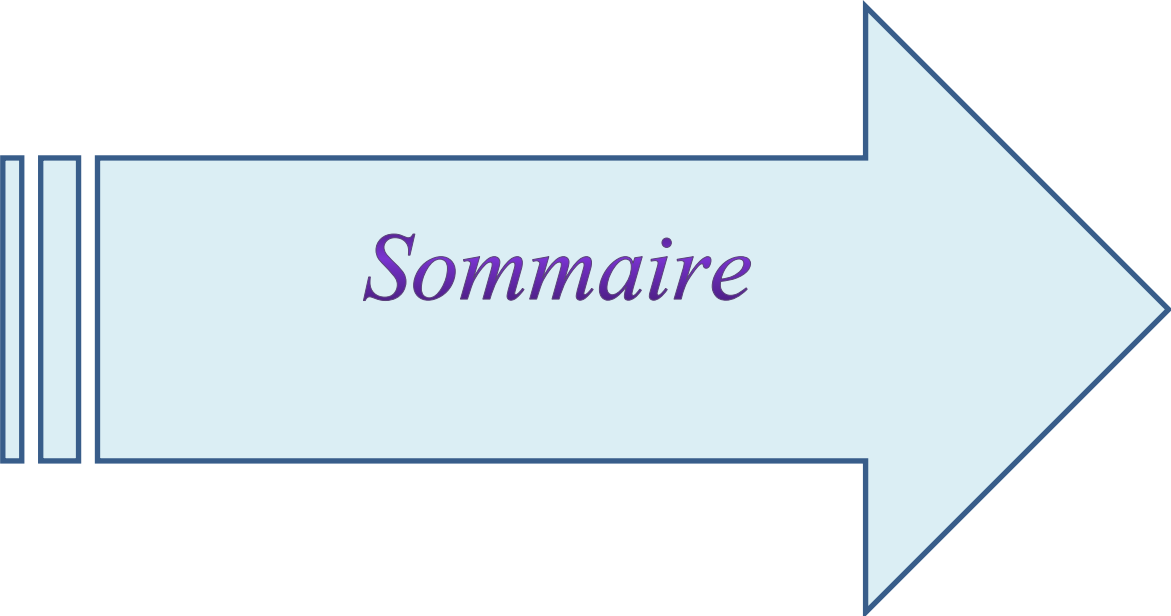
Mes chers parents qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'études « Fatima que dieu la repose et la mette au paradis » et « Khemiss ».

À Mes chers frères et mes sœurs, présents à chaque instant, je teste avec leur soutien moral et leurs surprises agréables. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

À toute ma famille sans aucune exception Et A toutes mes amies, Et surtout  
Zeineb

À tous ceux qui aiment le bon travail et ne reculent pas devant les obstacles de la vie.

**KHALIDA**



*Sommaire*

# Sommaire

Liste des tableaux	
Listes de figures	
Résumé	
<b>Introduction</b> .....	1
<b>Synthèse bibliographique</b> .....	3
I. Le cancer.....	3
1. Historique du cancer.....	3
2. Biologie du cancer.....	3
2.1 typologie des cancers .....	3
2.2.Transformation cellulaire.....	4
3. La carcinogenèse.....	4
3.1. Processus de la cancérogenèse.....	4
3.2. Gènes favorisant et gènes défavorisant le cancer.....	5
3.3. types de cancers les plus courants .....	6
4. Causes du cancer.....	6
4.1. Mutations génétiques aléatoires.....	6
4.2. Altération endogène.....	6
4.3. Les facteurs de risque environnementaux du cancer.....	6
5. Dépistage et détection.....	7
6. Diagnostic.....	7
7. Traitements des cancers .....	8
7.1. Chirurgie.....	8
7.2. La radiothérapie.....	8
7.3. Traitement médicamenteux.....	8
8. Prévention et contrôle.....	9
9. Epidémiologie.....	9
9.1. Dans le monde.....	9
9.2. En Algérie.....	10
II. Chimiothérapie.....	10
1. Définition.....	10
2. Types de la chimiothérapie.....	10
2.1. La chimiothérapieadjuvante .....	10
2.2. La chimiothérapie néo-adjuvante.....	10
2.3. La chimiothérapie palliative.....	10
3. Agents de la chimiothérapie.....	11
3.1. Agents alkylants et apparentés.....	11
3.2. Inhibiteurs des topoisomérases .....	11
3.3. Poisons du fuseau.....	11
3.4. Agents intercalants .....	11
3.5. Agents scindants.....	11
3.6. Anti-métabolites.....	11
4. Action d'une chimiothérapie.....	12
5. Stress oxydant induit par la chimiothérapie.....	12
5.1. Biomarqueurs du stress oxydatif chez les cancéreux .....	12
5.2. Les Effets indésirables dela chimiothérapie anticancéreuse.....	13

5.2.1. Effets hématologiques.....	13
5.2.2. Effets neurologiques.....	13
5.2.3. Effets digestifs.....	14
5.2.4. Effets dermatologiques.....	14
5.2.5. Effets hépatiques.....	15
5.2.6. Effets cardiaques.....	15
5.2.7. Effets rénaux.....	15
5.2.8. Effets reprotoxiques.....	16
5.2.9. Effets pulmonaires.....	16
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>17</b>
1. Étude épidémiologique.....	17
2. Étude expérimentale.....	18
2.1. Dosage des paramètres biochimiques hépatiques.....	18
2.1.1. Dosage du glucose.....	18
2.1.2. Dosage du cholestérol total.....	19
2.1.3. Dosage des protéines totales.....	19
2.1.4. Dosage des enzymes hépatiques(ALAT, ASAT).....	20
a. L'alanine aminotransférase(ALAT).....	20
b. L'aspartate aminotransférase (ASAT).....	20
2.2. Dosage des paramètres de stress oxydant.....	21
2.2.1. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL).....	21
2.2.2. Dosage de la gamma-glutamyl transférase (GGT).....	21
2.2.3. Dosage du Malondialdéhyde.....	21
2.3. Dosage des paramètres rénaux.....	21
2.3.1. Dosage de l'urée.....	21
2.3.2. Dosage de la créatinine.....	22
2.4. Dosage des paramètres hormonaux de la fertilité masculine et féminine.....	22
2.5. Mesure des paramètres cellulaires.....	22
2.6. Analyse statistique.....	23
<b>Résultats.....</b>	<b>24</b>
1. Étude épidémiologique.....	24
1.1. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon le sexe.....	24
1.2. Répartition des patients cancéreux soumis à la chimiothérapie selon l'âge ...	24
1.3. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon le type de cancer.....	25
1.4. Répartition des patients selon la nature de la molécule administrée du traitement chimiothérapique.....	26
1.5. Répartition des patients selon la nature des effets indésirables remarquables.....	27
1.6. Répartition des patients selon les cas gynéco-obstétricaux.....	28
2. Étude expérimentale.....	29
2.1. Variation des paramètres biochimiques hépatiques entre les témoins et les patients sous chimiothérapie.....	29
2.2. Variation des biomarqueurs de stress oxydant entre les témoins et les patients sous chimiothérapie.....	30
2.3. Variation des paramètres biochimiques rénaux entre les témoins et les patients sous chimiothérapie.....	32
2.4. Variation des paramètres de la fertilité masculine et féminine entre les témoins et les patients.....	33
2.5. Variations des paramètres hématologiques entre les témoins et les patients.....	34

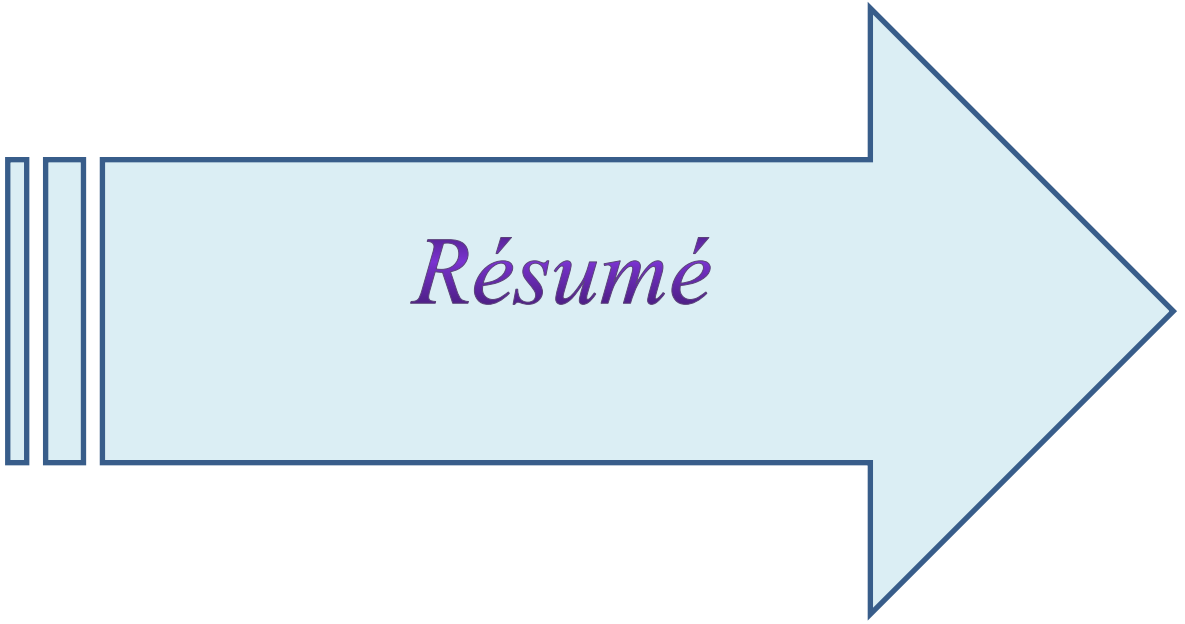
sous chimiothérapie.....	
<b>Discussion</b> .....	37
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	49
<b>Références bibliographiques</b> .....	50

## *Liste de tableaux*

N	Titre	Page
1	Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon le sexe	24
2	Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon l'âge	25
3	Répartition des malades selon type de cancer	25
4	Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon la nature de la molécule administrée	26
5	Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon la nature des effets Indésirables remarqués	27
6	Répartition des patients selon cas gynéco-obstétricaux	28
7	Variation des paramètres hépatiques entre les témoins et les patients soumis à la Chimiothérapie	29
8	Variation des biomarqueurs de stress oxydant entre les témoins et les patients	31
9	Variation des paramètres biochimiques rénaux entre les témoins et les patients	32
10	Variation des taux des hormones sexuelles masculine et féminine entre les témoins et les patients	33
11	Variations des paramètres hématologiques entre les témoins et les patients soumis à la chimiothérapie	35

## *Liste de figures*

N	Titre	Page
1	Différence entre cellule normale et cellule cancéreuse	05
2	Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon le sexe	24
3	Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon l'âge	25
4	Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon le type de cancer	26
5	Répartition des patients selon la nature de la molécule administrée	27
6	Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon la nature des effets indésirables remarquables	28
7	Répartition des patients selon cas gynéco-obstétricaux	29
8	Variation des taux de glucose, de cholestérol et de protéines entre les témoins Et les patients	30
9	Variation des taux des transaminases (ASAT/ALAT) entre les témoins et les patients	30
10	Variation des taux de la phosphatase alcaline et du GGT entre les témoins et les patients	31
11	Variation des taux MDA Malondialdéhyde entre les témoins et les patients	32
12	Variation des taux d'urée (g/l) entre les témoins et les patients	32
13	Variation des taux de créatinine (mg/dl) entre les témoins et les patients	33
14	Variation des taux de la testostérone entre les témoins et les patients	34
15	Variation des taux de l'œstradiol entre les témoins et les patients	34
16	Variation du nombre de globules rouges entre les témoins et les patients	35
17	Variation du taux d'hémoglobine HB entre les témoins et les patients	35
18	Variation du nombre de globules blancs et de plaquettes entre les témoins et les patients	36
19	Variation du taux d'HCT entre les témoins et les patients	36



*Résumé*

**Résumé**

La fréquence des cancers a connu une augmentation significative malgré les mécanismes de régulation présents dans notre organisme, le cancer demeure une déviation à ce système de nos jours dont la gestion des patients atteints de cancer repose sur une approche thérapeutique qui combine divers traitements.

Dans le but de décrire le profil épidémiologique et d'étudier l'effet de la chimiothérapie néoadjuvante chez des patients cancéreux nous avons mené une étude sur un groupe de 313 patients au service d'oncologie de l'Établissement Public Hospitalier d'El-Tarf et le service d'oncologie du CHU d'Annaba. Les patients ont été soumis à un questionnaire détaillé, ce qui nous a permis d'identifier les facteurs de risque associés à leur condition. D'un autre côté, une étude expérimentale visant d'évaluer l'effet de la chimiothérapie sur la fonction hépatique, hématologique, rénale et sexuelle a été effectuée chez 22 patients soumis à la chimiothérapie après 6 séances de traitement comparés à un groupe témoin (n=22) dont ces patients ne souffraient d'aucunes pathologies chroniques avant le début du traitement.

Les résultats montrent que le sexe féminin représente 67.41% des patients. Les malades âgés de 45 ans à 64 ans sont les plus touchés par le cancer et le cancer du sein présente le type le plus fréquent, suivi par le cancer de l'estomac. Ainsi, les effets secondaires les plus couramment observés sont les irritations digestives, notamment les nausées, les vomissements et les diarrhées. Les 02 molécules Gemcitabine et Capécitabine sont les plus utilisées (53.67% et 32.59%) et le taux des femmes ménopausées (30.80%) est inférieur à celui des femmes qui prennent des contraceptifs.

L'analyse comparative chez les patients recevant un traitement de chimiothérapique a montré une augmentation dans les taux de produits de métabolisme et des enzymes hépatiques indicateurs du stress oxydant soulignant une atteinte hépatique plus ou moins grave. Diminution dans l'ensemble des paramètres hématologiques (signes d'anémie et d'immunodéficience). Augmentation des paramètres rénaux indiquant une altération de la fonction rénale. Et enfin, une atteinte de fertilité masculine et féminine traduite par la diminution des taux des hormones sexuelles a été enregistrée.

**Mots clés :** Cancer, Chimiothérapie, Stress Oxydant, Toxicité, Épidémiologie.

**Abstract**

The incidence of cancer has increased significantly despite the regulatory mechanisms present in our organism, and cancer remains a deviation from this system today. The management of cancer patients relies on a therapeutic approach that combines various treatments.

With the aim of describing the epidemiological profile and studying the effect of neoadjuvant chemotherapy in cancer patients, we conducted a study on 141 patients in the oncology department of El-Tarf public hospital and the oncology department of Annaba university hospital. The patients were subjected to a detailed quiz to identify the risk factors associated with their condition. On the other hand, an experimental study aimed at assessing the effect of chemotherapy on liver, hematological, renal and sexual function was carried out on 22 patients under chemotherapy after 6 treatment sessions, compared with a control group (n=22) whose patients had no chronic pathologies prior to the start of treatment.

The results show that 67.41% of patients were female. Patients aged between 45 and 64 were the most affected by cancer; with breast cancer was the most common type, followed by stomach cancer. The most commonly observed side effects are digestive irritation, including nausea, vomiting and diarrhea. The 02 molecules Gemcitabine and Capecitabine are the most widely used (53.67% and 32.59%), and the rate for post-menopausal women (30.80%) is lower than for women taking contraceptives.

Comparative analysis of patients receiving chemotherapy showed an increase in the levels of metabolism products and liver enzymes indicative of oxidative stress, highlighting more or less severe liver damage. Decreased in hematological parameters (signs of anemia and immunodeficiency). Increased renal parameters indicating impaired renal function. Lastly, male and female fertility were affected, as evidenced by decreased levels of sex hormones.

**Key words:** Cancer, Chemotherapy, Oxidative stress, Toxicity, Epidemiology.

## ملخص

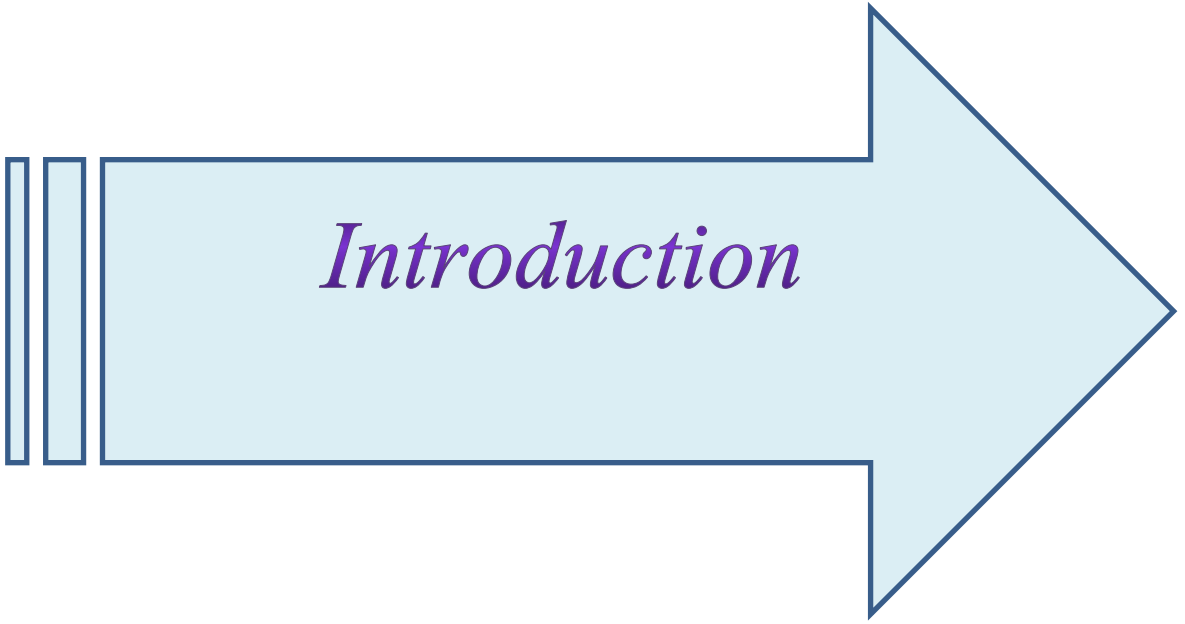
زاد معدل الإصابة بالسرطان بشكل كبير برغم وجود الآليات التنظيمية في جسمنا، إلا أنه لا زال يشكل انحرافاً عن هذا النظام. في يومنا هذا تركز رعاية مرضى السرطان على علاجات متعددة ومتنوعة.

يهدف وصف النشاط الوبائي ودراسة تأثير العلاج الكيميائي المسبق للجراحة على مرضى السرطان، أجرينا دراسة على مجموعة تجريبية. شملت الدراسة 141 مريض تم تشخيصهم حديثاً بسرطان وكانوا مقررين لتلقي العلاج الكيميائي في قسم الأورام السرطانية في المؤسسة العمومية الاستشفائية في الطارف وقسم الأورام بالمستشفى الجامعي بعنابة. تم تعريف المرضى لاستبيان مفصل، مما ساعدنا على تحديد وتقييم عوامل الخطر المرتبطة بحالتهم. من ناحية أخرى، تم إجراء دراسة تجريبية بهدف تقييم تأثير العلاج الكيميائي على وظائف الكبد، مكونات الدم، وظائف الكلى و مستويات الهرمونات الجنسية على 22 مريضاً يخضعون للعلاج الكيميائي بعد 6 جلسات علاج، مقارنة بمجموعة أشخاص أصحاء (عددهم = 22) التي لم يكن لديهم أمراض مزمنة قبل بدء العلاج.

تظهر النتائج أن 67.41% من المرضى كانوا من الإناث. كان المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 45 و 64 عامًا هم الأكثر إصابة بالسرطان؛ كان سرطان الثدي هو النوع الأكثر شيوعاً، يليه سرطان المعدة. الآثار الجانبية الأكثر ظهوراً هي اضطرابات في الجهاز الهضمي، بما في ذلك الغثيان والقيء والإسهال. جزيئة الـ جيمسيتابين و جزيئة الـ كابيسيتابين كانتا الأكثر استخداماً (53.67% و 32.59%)، ومعدل النساء بعد انقطاع الطمث (30.80%) أقل من النساء اللواتي يتناولن موانع الحمل.

أظهر التحليل بالمقارنة للمرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي زيادة في مستويات نتائج عمليات الأيض وإنزيمات الكبد التي تدل على الإجهاد التأكسدي، مما يسلب الضوء على وجود تلف في الكبد شديد إلى حد ما. هناك انخفاض في المؤشرات الدموية (علامات فقر الدم وضعف المناعة). زيادة في المؤشرات الكلوية تشير إلى تأثير وظيفة الكلى. وأخيراً، تأثرت الخصوبة عند الذكور والإناث، كما شوهد من انخفاض مستويات الهرمونات الجنسية.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان، العلاج الكيميائي، الإجهاد التأكسدي، السمية، علم الأوبئة.



*Introduction*

## Introduction

La santé représente un enjeu de plus en plus central dans les politiques publiques de développement international dont une bonne santé est ce qui est le plus précieux pour les êtres vivants humains. C'est pourquoi la préserver est l'une des priorités majeures, à la fois des individus et de l'état (**Brown *et al.*, 2006**). Lorsque la santé publique s'est constituée comme préoccupation politique et primordiale au sein des populations humaines, il était nécessaire de créer des organismes qui s'en chargent de conserver et de protéger l'espèce humaine contre toute menace possible Parmi ces organismes: l'Organisation Mondiale de la Santé OMS).

Que l'environnement de l'homme (le milieu où il évolue), son habitat, ses conditions de vie et de travail, et les facteurs extérieurs (biologiques, physiques, chimiques) pouvant le modifier puisse affecter sa santé est une chose connue depuis l'Antiquité (**Morelle & Tabuteau, 2017**).

Parmi les facteurs dominants qui menacent la santé voire la vie humaine demeure le cancer qui est une maladie multifactorielle à l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, soit presque un décès sur six, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde (**de Martel *et al.*, 2020**).

Le mot « cancer » est un terme générique désignant un large groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes et de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent ensuite envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes (**OMS, 2022**).

Aujourd'hui, les cancers constituent un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. 540 000 cas de cancers apparaissent chaque année et environ 300 000 en meurent (**Aloulou *et al.*, 2015**). Le cancer du côlon et du rectum viennent en tête avec 8500 cas enregistrés annuellement après le cancer de poumon chez les hommes et le cancer du sein chez les femmes. Le cancer de l'estomac est classé au quatrième rang avec une moyenne annuelle de 5000 cas. L'alimentation joue un rôle important dans la survenue des cancers (**Oukkal, 2007**), l'incidence du cancer croît considérablement avec l'âge, très vraisemblablement en raison de l'accumulation croissante de facteurs de risque de cancers spécifiques, et du fait que les mécanismes de régénération cellulaire tendent généralement à perdre en efficacité au fur et à mesure du vieillissement. Le tabagisme, la consommation d'alcool, une mauvaise alimentation, un manque d'activité physique et la pollution de l'air sont autant de facteurs de risque de cancer (et d'autres maladies non transmissibles) (**Ferlay *et al.*, 2020**). Plusieurs moyens thérapeutiques ciblés sont aujourd'hui utilisés pour lutter

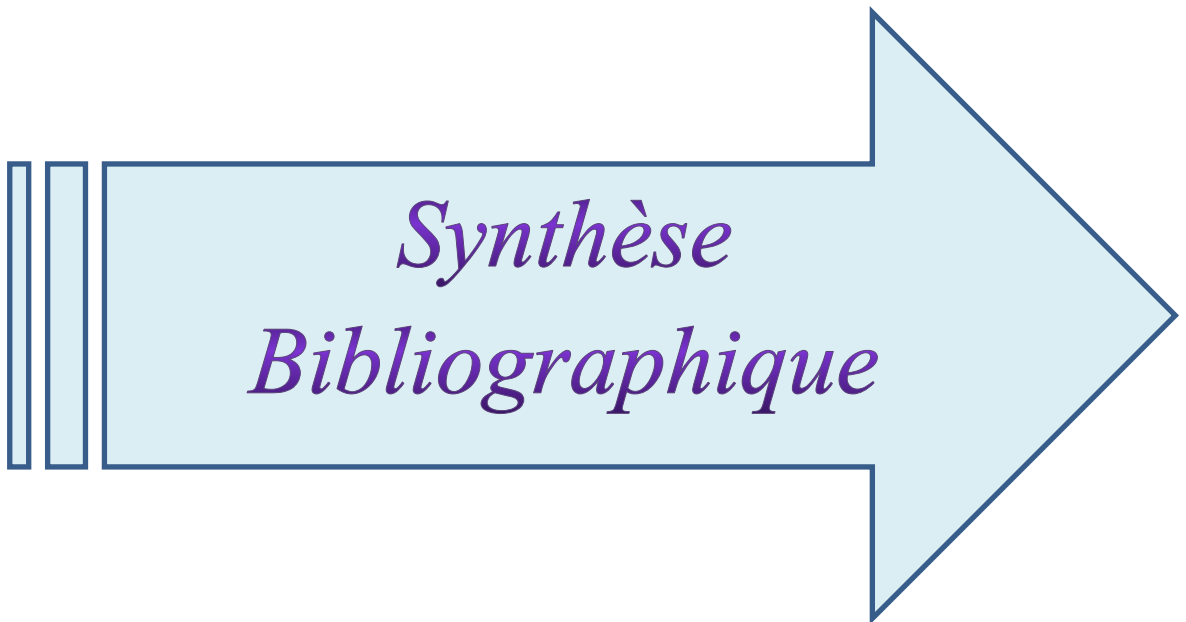
contre le cancer dont il est essentiel de diagnostiquer correctement un cancer pour le traiter de façon adaptée et efficace, car chaque type de cancer nécessite un protocole de traitement spécifique. Le traitement du cancer repose généralement sur la chirurgie, la radiothérapie et/ou un traitement systémique (chimiothérapie, traitements hormonaux, thérapies biologiques ciblées). Le choix du protocole thérapeutique dépendra à la fois du cancer à traiter et du profil du patient. Il est important que le protocole soit achevé dans un laps de temps défini pour obtenir le résultat thérapeutique attendu (**Bang et al., 2018**).

À titre d'exemple, la chimiothérapie qui est un traitement à base de médicaments, les médicaments de chimiothérapie agissent sur les mécanismes de la division cellulaire. C'est un traitement général (appelé traitement systémique), qui agit dans l'ensemble du corps. Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation dans le corps, même si elles sont isolées et ne sont pas détectables par les examens de diagnostic. Ces médicaments sont administrés le plus souvent par perfusion, ou parfois par voie orale sous forme de comprimés (**Janjigian et al., 2021**).

Le dépistage vise à identifier les personnes dont les résultats de tests sont évocateurs d'un cancer ou d'un pré-cancer particulier avant qu'elles ne développent des symptômes. Lorsque le dépistage met en évidence des anomalies, des examens supplémentaires doivent être réalisés pour établir un diagnostic définitif et le patient doit être orienté vers des services de traitement si la présence d'un cancer est avérée. Le dépistage précoce reste le moyen principal de lutte contre la maladie, pour une prise en charge efficace et moins coûteuse, permettant d'améliorer l'hygiène de vie et le pronostic vital.

Les effets secondaires des agents chimiothérapeutiques comprennent la production excessive des espèces réactives de l'oxygène (ERO). D'une autre part des études récentes tentent d'introduire les ERO comme mécanisme d'action de certains médicaments anticancéreux (**Barrera, 2012**). Plusieurs études ont montré que la toxicité de la chimiothérapie s'exprime par la génération des radicaux libres et la peroxydation des lipides membranaires ce qui peut provoquer une toxicité (Stress oxydant) hématologique, neurologique, hépatique, rénale et métabolique très sévère (**Batteux et al., 2014**). Les complications des chimiothérapies ont un impact pronostique et leur prise en charge est devenue un enjeu majeur.

Notre étude consiste à évaluer les modalités d'application du traitement chimio thérapeutique (risques et efficacité) au sein du service d'oncologie de l'Établissement Public Hospitalier (EPH de la région d'El-Tarf et CHU d'Annaba).



*Synthèse  
Bibliographique*

## Synthèse bibliographique

### I. Le cancer

#### 1. Historique du cancer

Depuis l'Antiquité, le cancer a été reconnu comme une maladie, comme en témoignent les premières descriptions de symptômes de cancer datant de l'Égypte ancienne (**Papaioannou et al., 2010**), avec des descriptions de tumeurs dans les textes grecs anciens. Au fil des siècles, des améliorations ont été apportées dans la compréhension et le traitement du cancer, tels que la première tentative de classification des cancers en fonction de leur emplacement dans le corps a été faite par le médecin grec Hippocrate (460-370 av. J.-C.) (**National Cancer Institute, 2021**), les progrès chirurgicaux du 19<sup>ème</sup> siècle, et la théorie de la mutation somatique de Boveri et Sutton en 1910 (**Boveri, 1914**). Au 19<sup>ème</sup> siècle, la chirurgie est devenue une option de traitement pour le cancer, avec l'identification de l'anesthésie et de l'antisepsie pour prévenir les infections. Plus tard, au début du 20<sup>ème</sup> siècle, la radiothérapie a été développée comme une autre option de traitement, suivie de la chimiothérapie dans les années 1940 (**Greenberg & Weiner, 2017**). Au cours du milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, la découverte des propriétés cytotoxiques de la chimiothérapie a marqué une étape importante dans le traitement du cancer (**National Cancer Institute, 2021**), aussi les scientifiques ont commencé à comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents au cancer, avec la découverte de l'oncogène dans les années 1970 et les avancées dans la compréhension des mutations génétiques qui conduisent à la maladie, les avancées dans la biologie moléculaire et la génétique ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents du cancer, ouvrant la voie à de nouveaux traitements personnalisés. Au 21<sup>ème</sup> siècle, la recherche sur le cancer se concentre sur l'identification de cibles thérapeutiques spécifiques et le développement de thérapies personnalisées qui peuvent cibler les mutations génétiques spécifiques dans les tumeurs individuelles (**Ciriello et al., 2013**).

### 2. Biologie du cancer

#### 2.1. Typologie des cancers

Le cancer est un groupe de maladies caractérisées par une croissance et une propagation incontrôlée de cellules anormales, qui peuvent envahir et endommager des tissus et des organes sains (**Fujii & Sato, 2021**). En général, les cancers sont classés selon leur histologie, c'est-à-dire la nature de l'organe où les cellules cancéreuses se forment :

**a. Carcinome** : des tumeurs malignes qui se développent à partir des cellules épithéliales. Les carcinomes sont les cancers les plus courants et peuvent affecter de nombreux organes

différents du corps, tels que la peau, les poumons, le sein, le côlon et le pancréas (**Abbas & Larisch, 2020**).

**b.** Sarcome : un cancer qui commence dans les cellules osseuses, musculaires ou cartilagineuses, et peut se propager à d'autres parties du corps (**American Cancer Society, 2021**).

**c.** Leucémie : est un cancer qui débute dans la moelle osseuse où les cellules sanguines sont produites. En cas de leucémie, aucune tumeur solide n'est formée mais on observe la production d'un grand nombre de cellules sanguines anormales, qui sont habituellement des globules blancs (**Delangre, 2016**).

**d.** Lymphome : le lymphome est un type de cancer qui affecte le système lymphatique, qui est responsable de la production de cellules immunitaires et de la circulation des fluides corporels (**Freedman, 2021**).

**e.** Myélome multiple : un cancer du sang qui se développe dans les cellules plasmatiques de la moelle osseuse et qui se caractérise par une production excessive de protéines anormales appelées paraprotéines (**Kumar et al., 2018**).

**f.** Cancer du système nerveux central : est un groupe de tumeurs malignes qui se développent dans le cerveau, la moelle épinière ou les membranes qui les entourent. (**Louis et al., 2016**).

**g.** Tumeurs neuroendocrines : des tumeurs qui se développent à partir de cellules qui ont des caractéristiques neuroendocrines c'est-à-dire des cellules qui ont la capacité de produire et de sécréter des hormones et des peptides dans la circulation sanguine (**Yao et al., 2008**).

## **2.2. Transformation cellulaire**

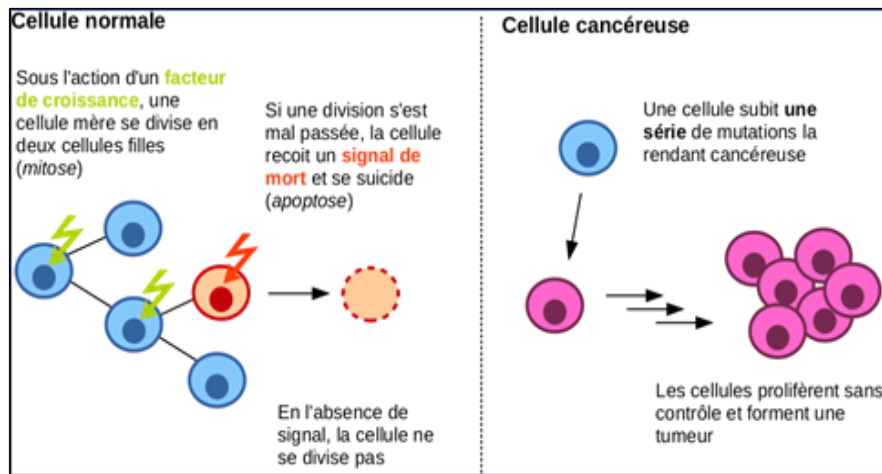
Une transformation cellulaire est un processus par lequel une cellule normale acquiert des propriétés anormales, comme la prolifération incontrôlée, la résistance à la mort cellulaire et la capacité à former des tumeurs. Dans le contexte du cancer, la transformation cellulaire se réfère à la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses. Cette transformation peut être causée par des mutations génétiques, des modifications épigénétiques, des altérations du microenvironnement et d'autres facteurs (**Hanahan & Weinberg 2011**).

## **3. La carcinogénèse**

### **3.1. Processus de la cancérologie**

La carcinogénèse englobe tous les processus et facteurs qui contribuent à la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses. Cette transformation implique divers types de stimuli et comprend de multiples étapes (**Hontaas, 2014**).

Chaque être humain est composé de milliards de cellules qui ont pour fonction de se diviser, se différencier puis mourir par apoptose. Le cycle cellulaire est régulé par un mécanisme qui permet de contrôler la prolifération cellulaire dans l'organisme. En cas d'altérations génétiques, des cellules peuvent développer un ADN endommagé. L'organisme réagit à ces perturbations en réparant les lésions et en cas d'irréparabilité, en arrêtant la division cellulaire et en programmant la mort des cellules lésées. Toutefois, si une ou plusieurs cellules échappent à ce mécanisme de régulation, elles se mettent à se diviser de manière incontrôlée et incontrôlable. Ces altérations génétiques sont souvent causées par des facteurs mutagènes tels que des agents chimiques, physiques ou viraux, ou encore par des erreurs de réplication (Boddu *et al.*, 2019).



**Figure 1.** Différence entre cellule normale et cellule cancéreuse (Hanahan & Weinberg, 2000).

### 3.2. Gènes favorisant et gènes défavorisant le cancer

#### a. Oncogènes

Les oncogènes<sup>1</sup> sont des gènes contenus dans la cellule saine sous forme de proto-oncogènes et dont la surexpression augmente les risques de développer un cancer. Ils résultent de la modification ou de la surexpression d'un gène normal. Les oncogènes ont un effet stimulateur sur la progression tumorale et un seul allèle muté peut suffire à leur effet dominant (Robert, 2006).

#### b. Gènes suppresseurs

Les gènes suppresseurs de tumeurs ont la capacité de freiner le développement de cancers. Les mutations qui affectent ces gènes peuvent favoriser la progression de la maladie en inhibant leur fonction suppressive. Pour que les protéines codées par ces gènes perdent leur fonction, les deux copies du gène doivent être mutées, et l'effet est récessif. Les gènes

suppresseurs de tumeurs peuvent agir en inhibant les voies de signalisation de la croissance cellulaire, en favorisant l'apoptose, en régulant la réparation de l'ADN (**Robert, 2006**).

### **c. Gènes de maintien de l'intégrité (care takers)**

Certains agents pathogènes tels que les rayons X, les UV et les hydrocarbures peuvent causer des lésions ponctuelles à l'ADN, telles que des cassures de brin, des délétions et des mutations de bases (**Costes et al., 2005**). Les gènes de maintien de l'intégrité de l'ADN codent pour des protéines qui surveillent l'intégrité du génome et réparent les erreurs détectées (**Robert, 2006**).

### **3.3. Les types de cancers les plus courants**

Le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le cancer colorectal, le cancer de l'estomac et le cancer du foie sont les types de cancer les plus fréquents chez l'homme, tandis que le cancer du sein, le cancer colorectal, le cancer du poumon, le cancer du col de l'utérus et le cancer de la thyroïde sont les plus fréquents chez la femme (**OMS, 2022**).

## **4. Causes du cancer**

Bien que les causes exactes du cancer ne soient pas entièrement comprises, il est pensé qu'il est causé par une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et liés au mode de vie (**American Cancer Society, 2021**).

### **4.1. Mutations génétiques aléatoires**

Le cancer résulte de mutations génétiques aléatoires qui perturbent l'équilibre entre la stimulation et l'inhibition de la prolifération cellulaire. Dans 90% des cas, ces altérations de l'ADN cellulaire se produisent dans les cellules somatiques et sont transmissibles aux cellules filles, qu'elles soient d'origine génétique ou épigénétique (**Hussain et al., 2022**).

### **4.2. Altération endogène**

Les molécules produites par notre métabolisme, telles que les espèces réactives à l'oxygène, contribuent en partie à la formation de mutations génétiques. Chaque jour, l'ADN subit des millions d'agressions de ces molécules, mais la plupart sont efficacement réparées. Cependant, une défaillance dans la réparation d'un gène peut déclencher ou favoriser le processus de transformation cellulaire (**Cyrta et al., 2022**).

### **4.3. Les facteurs de risque environnementaux du cancer**

- L'exposition aux produits chimiques cancérigènes tels que les hydrocarbures, les pesticides, les métaux lourds, l'amiante, le benzène, le formaldéhyde etc (**Loomis et al., 2018**).
- L'exposition aux radiations ionisantes, telles que les rayons X, les rayons gamma et les rayons cosmiques (**De Gruijl et al., 2001**).

- Le tabagisme, qui est responsable d'environ 30 % de tous les cancers (**Khuder & Mutgi, 2001**).
- Une mauvaise alimentation, avec une consommation excessive d'aliments riches en matières grasses, en sel et en sucre et riche en viande rouge et en charcuterie (**Hugol-Gential, 2020**).
- L'alcoolisme, qui est un facteur de risque important pour plusieurs types de cancer. (**International Agency for Research on Cancer, 2018**)
- L'inactivité physique et l'obésité, qui sont associées à un risque accru de cancer. (**American Cancer Society, 2021**).
- La pollution de l'air, de l'eau et des sols, qui peut être associée à une augmentation du risque de cancer (**Scheen, 2021**).
- L'exposition à des virus, tels que le papillomavirus humain (HPV), l'hépatite B et C, et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui peuvent causer certains types de cancer (**National Cancer Institute, 2022**).

## **5. Dépistage et détection**

Le dépistage et la détection précoce du cancer sont essentiels pour améliorer les chances de guérison. Les examens de dépistage peuvent aider à détecter la présence de cellules cancéreuses avant même l'apparition de symptômes, ce qui permet de prendre en charge la maladie à un stade précoce. Les méthodes de dépistage les plus courantes incluent les mammographies pour le cancer du sein, les frottis cervicaux pour le cancer du col de l'utérus et les tests de dépistage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) pour le cancer de la prostate. Il est important de prendre en compte l'évaluation du risque individuel de cancer pour une gestion rigoureuse du dépistage. Cette évaluation se base principalement sur la recherche des antécédents familiaux néoplasiques et des résultats des examens de dépistage antérieurs. Les informations recueillies doivent être consignées dans le dossier médical et mises à jour régulièrement (**WHO, 2022**).

## **6. Diagnostic**

On débute l'examen diagnostique du cancer par une enquête approfondie et une exploration minutieuse de toutes les parties du corps, en particulier la peau, le cou, l'abdomen, les testicules et les ganglions lymphatiques. Les ouvertures naturelles du corps sont également examinées attentivement, par exemple, le toucher rectal pour les cancers du rectum et de la prostate et l'examen gynécologique pour les cancers du col de l'utérus ou du corps de l'utérus.

Les cancers les plus facilement détectables sont ceux du sein, du côlon, du rectum, du col de l'utérus et de la prostate (**Jazayeri et al., 2022**).

## **7. Traitements des cancers**

### **7.1 Chirurgie**

La chirurgie carcinologique est un traitement de choix pour de nombreux types de cancer et peut être utilisée à différentes étapes de la maladie, notamment en traitement curatif ou palliatif. Plusieurs techniques chirurgicales sont mentionnées pour la chirurgie carcinologique et la métastasectomie (**Saidak et al., 2022**).

### **7.2. La radiothérapie**

La radiothérapie consiste à irradier par des électrons, photons, protons ou rayonnements Gamma des cellules tumorales afin d'induire des lésions du patrimoine génétique suffisamment importantes pour entraîner la mort cellulaire. Les rayons touchent à la fois les cellules tumorales et les cellules saines (**Hwang et al., 2018**).

### **7.3 Traitement médicamenteux**

#### **a. Chimiothérapie**

La chimiothérapie est un traitement contre le cancer qui implique l'utilisation de médicaments ayant pour but de combattre les cellules cancéreuses. Cette méthode agit de manière globale en détruisant les cellules qui se reproduisent rapidement, perturbant leur multiplication. Les médicaments se propagent dans tout le corps par le biais de la circulation sanguine. Les effets secondaires de la chimiothérapie varient en durée et en nature d'une personne à l'autre. Elle peut être combinée à d'autres traitements pour maximiser son efficacité (**Busenhart et al., 2018**).

#### **b. Immunothérapie**

Le cancer peut être contrôlé et éliminé grâce à l'implication du système immunitaire. Toutefois, les mécanismes de suppression immunitaire propres à la maladie peuvent entraver son efficacité. Pour surmonter cette problématique, la thérapie par anticorps ciblant les régulateurs immunitaires négatifs (points de contrôle) est une approche prometteuse qui montre des résultats significatifs et pourrait devenir un élément clé du traitement contre différentes formes de cancer (**Postow et al., 2015**).

#### **c. Hormonothérapie**

La Société canadienne du cancer définit l'hormonothérapie comme un traitement qui ajoute, bloque ou enlève des hormones afin de ralentir ou d'interrompre la croissance de cellules cancéreuses qui ont besoin d'hormones pour se développer. L'hormonothérapie est également

appelée suppression hormonale, manipulation hormonale ou traitement endocrinien (**Tubiana, 2007**).

#### **d. Thérapie ciblée**

Les thérapies ciblées sont des traitements qui utilisent des médicaments conçus spécifiquement pour cibler des molécules particulières impliquées dans la croissance et la progression des cellules cancéreuses. Contrairement à la chimiothérapie, qui peut affecter à la fois les cellules cancéreuses et les cellules normales, les thérapies ciblées visent précisément les cellules cancéreuses tout en réduisant les effets secondaires sur les cellules saines (**Zhang et al., 2009**).

### **8. Prévention et contrôle**

Il est possible de prévenir l'apparition de lésions cancéreuses en évitant l'exposition aux facteurs cancérigènes. La prévention concerne à la fois les comportements individuels et les campagnes de santé publique visant à sensibiliser la population aux dangers de certains produits ou comportements à risque. Selon des études, jusqu'à 40% des cancers pourraient être évités par la prévention (**Delangre, 2016**).

Les recommandations en matière de santé publique portent sur :

- Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) pour prévenir les cancers du col de l'utérus et d'autres cancers liés au HPV (**CDC, 2022**).
- Promotion de modes de vie sains, tels que l'activité physique régulière, l'alimentation saine, l'arrêt du tabac et la réduction de la consommation d'alcool, pour réduire le risque de cancer et la protection contre les rayonnements UV (**World Cancer Research Fund, 2018**).
- Dépistage régulier du cancer, tels que le dépistage du cancer du sein, du côlon et du col de l'utérus, pour détecter les cancers à un stade précoce (**ACS, 2022**).
- Réduction de l'exposition aux facteurs de risque environnementaux, tels que la pollution de l'air, les produits chimiques toxiques et les rayonnements ionisants, pour réduire le risque de cancer (**WHO, 2021**).
- Promotion de la recherche sur le cancer pour améliorer la compréhension des mécanismes de la maladie et développer de nouveaux traitements et thérapies (**NCI, 2021**).

### **9. Epidémiologie**

#### **9.1. Dans le monde**

Le cancer est considéré comme la principale cause de mortalité à l'échelle mondiale. Si aucune mesure n'est prise, l'OMS estime que le cancer causera 84 millions de décès entre

2005 et 2015. Selon l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), environ 17 personnes décèdent chaque jour en moyenne des suites du cancer. En 2005, le cancer a été responsable de 7,6 millions de décès, soit 13 % du total des décès dans le monde. Plus de 70 % de ces décès ont été enregistrés dans les pays en développement (**Tigrine, 2014**).

## **9.2. En Algérie**

Selon les données les plus récentes de l'Organisation mondiale de la santé, environ 21 % des causes de mortalité en Algérie sont attribuables au cancer, et ce chiffre augmente à un tiers lorsqu'on se concentre sur les décès causés par des maladies non transmissibles chez les personnes âgées de 30 à 70 ans (**Harir et al., 2014**).

## **II. Chimiothérapie**

### **1. Définition**

La chimiothérapie utilise des médicaments conçus pour empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier ou pour détruire les cellules cancéreuses déjà présentes dans le corps. Ainsi, il tente de supprimer la progression de la maladie et de faire régresser la tumeur cancéreuse, ce qui peut conduire à une rémission partielle allant de quelques mois à plusieurs années (**Joseph, 1996 ; Bouchard, 2005**).

### **2. Types de la chimiothérapie**

#### **2.1. La chimiothérapie adjuvante**

Une chimiothérapie adjuvante est administrée après une intervention chirurgicale ou une radiothérapie pour tuer toutes les cellules cancéreuses restantes (**Joseph, 1996 ; Bouchard, 2005**).

#### **2.2. La chimiothérapie néo-adjuvante**

La chimiothérapie néoadjuvante réduit la taille de la tumeur, facilite la chirurgie et éradique les micrométastases (**FERDI, 2018**).

#### **2.3. La chimiothérapie palliative**

Ces traitements de chimiothérapie promettent de prolonger la vie des patients et d'améliorer leur confort. Pour le petit nombre de patients qui répondent particulièrement bien au traitement, les chances d'obtenir une prolongation de la vie sont minces. Statistiquement, les taux de survie ne se sont pas beaucoup améliorés (**Samaké, 2012**).

### **3. Agents de la chimiothérapie**

Les médicaments utilisés en chimiothérapie sont appelés des agents antinéoplasiques selon leurs propriétés anticancéreuses, ils se divisent en : les anti-métabolites, les alkylants, les antibiotiques anticancéreux et les antimétabolites. On distingue : (Cassinotto *et al.*, 2014)

#### **3.1. Agents alkylants et apparentés**

Des molécules de synthèse (sauf la mitomycine, extraite de culture de *Saccharomyces*). Après activation hépatique ou tissulaire, ces médicaments forment des molécules électrophiles qui se lient de manière covalente aux bases de l'ADN (adduits) ; les réarrangements de ces adduits provoquent des cassures d'ADN, des ponts intra- ou inter-brins qui inhibent la progression de l'ADN polymérase.

#### **3.2. Inhibiteurs des topoisomérases**

Ces anticancéreux inhibent la topoisomérase de type I et la topoisomérase de type II. Ces enzymes ont plusieurs fonctions, parmi elles celle de réguler la topologie ou l'état d'enroulement de l'ADN. Pendant la réplication elles suppriment les sur-enroulements qui se forment avant la fourche de réplication afin de permettre l'élongation et la réplication de l'ADN.

#### **3.3. Poisons du fuseau**

Agents qui agissent sur le fuseau cellulaire en bloquant la mitose. Inhibent l'assemblage de la tubuline en microtubules et agissent donc quand les chromosomes dédoublés doivent migrer le long du fuseau cellulaire, vers un des deux pôles, avant la séparation des cellules.

#### **3.4. Agents intercalants**

Des composés couramment utilisés en chimiothérapie pour traiter le cancer, Les agents intercalants se caractérisent par leur capacité à interagir avec l'ADN des cellules cancéreuses, en s'insérant entre les paires de bases de l'ADN. Cette interaction entraîne des dommages à l'ADN, qui inhibent la réplication et la transcription de l'ADN, conduisant finalement à la mort cellulaire.

#### **3.5. Agents scindants**

Agissent en empêchant la réplication de l'ADN en se liant à la topoisomérase I, une enzyme qui coupe l'ADN pour permettre sa réplication (Pommier, 2006), l'utilisation des agents scindants de l'ADN, tels que la doxorubicine et l'étoposide, qui inhibent l'enzyme topoisomérase II.

#### **3.6 Anti-métabolites**

Les bases puriques et pyrimidiques sont essentielles à la synthèse de l'ADN, les folates participent à la synthèse de ces bases. Par inhibition enzymatique du cycle des folates ou par

inhibition de la biosynthèse des bases puriques ou pyrimidiques, ils entravent la biosynthèse protéique et freinent la croissance tumorale.

#### **4. Action d'une chimiothérapie**

L'action cytotoxique d'un médicament anticancéreux peut être la conséquence d'une interaction directe de celui-ci avec l'ADN cellulaire de la cellule tumorale : les alkylants forment des adduits qui modifient la structure de l'ADN. L'interaction entre médicament cytotoxique et l'ADN peut être indirecte : le médicament perturbe les fonctions d'un système enzymatique impliqué dans les phénomènes de transcription et/ou de réplication de l'ADN tel que les topoisomérases, les tubulines ou encore les enzymes impliqués dans la synthèse des nucléotides (**Chin, 2001**).

#### **5. Stress oxydant induit par la chimiothérapie**

L'augmentation de la production de radicaux libres pendant la chimiothérapie, favorise une réduction conséquente de la teneur en antioxydants dans les cellules, conduisant l'organisme à un état de stress oxydatif. Il a été démontré que des agents antinéoplasiques produisent stress chez les patients qui reçoivent ces médicaments pendant Cancer chimiothérapie. Ceci est évident par l'élévation des produits de peroxydation lipidique ; la réduction de la capacité totale de piégeage radicalaire du plasma sanguin ; la réduction des taux plasmatiques d'antioxydants tels que vitamine E, vitamine C et  $\beta$ -carotène ; Et le marquée réduction des niveaux de glutathion tissulaire qui se produisent pendant chimiothérapie (**Davies & Yeoh, 2012**).

##### **5.1. Biomarqueurs du stress oxydatif chez les cancéreux**

Il est possible de mesurer différents biomarqueurs pour étudier le statut oxydant chez les patients atteints de cancer. Pour cela, de nombreuses techniques sont utilisées pour mesurer certains paramètres du stress oxydatif. Ces mesures permettent d'évaluer les systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques, ainsi que l'adaptation antioxydante totale, notamment en :

- Détermination des concentrations des antioxydants non enzymatiques tels que : la vitamine E, C,  $\beta$ -carotènes, le coenzyme Q10 dans les tissus et les liquides corporelles, par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou chromatographie gazeuse (CG) (**Dotan et al., 2004 ; Yossepowitch et al., 2007**).

- Evaluation de l'activité des antioxydants enzymatiques tels que la superoxyde dismutase (SOD), de la catalase (CAT) et de la glutathion peroxydase (GPx), par spectrophotométrie (**Beevi et al., 2007 ; Battisti et al., 2011 ; Victorino et al., 2013**).

- Evaluation de la capacité antioxydante totale en mesurant l'effet inhibiteur de tous les antioxydants présents dans le plasma et les liquides corporelles (**Panis et al., 2011**).

## **5.2. Les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse**

### **5.2.1. Effets hématologiques**

La toxicité hématologique est la réaction majeure de l'organisme contre le traitement chimiothérapique. Les médicaments contre le cancer ont souvent des effets indésirables sur le sang et la moelle osseuse (**Knaz et al., 2018**).

Ainsi, peuvent survenir :

- Une baisse du nombre de globules blancs (leucopénie), en particulier des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) ou des lymphocytes (lymphopénie). Cette baisse entraîne un risque accru d'infection car les moyens de défense du corps sont réduits.

- Une diminution du taux de globules rouges et d'hémoglobine qui provoque, lorsqu'elle est importante, une anémie. L'anémie se manifeste principalement par une pâleur et une fatigue qui ne s'atténue pas avec le repos.

- Une baisse du nombre de plaquettes (thrombopénie), qui participent au phénomène de coagulation du sang. Une diminution des plaquettes augmente le risque d'hématomes et de saignements.

### **5.2.2. Effets neurologiques**

La neurotoxicité des traitements anticancéreux représente le facteur limitant le plus fréquent après la toxicité hématologique. Elle est dose-dépendante. Les atteintes des nerfs périphériques représentent la majorité des atteintes neurologiques liées à la toxicité des chimiothérapies. Elles sont la conséquence d'une atteinte toxique directe de l'axone ou d'une démyélinisation. Toutes les fibres nerveuses sont susceptibles d'être atteintes, sensitives, motrice mais également végétatives. Cliniquement elle se présente sous la forme d'une polynévrite distale à prédominance sensitive ou sensitivo-motrice. Le système nerveux périphérique (via les neuropathies périphériques) est plus couramment atteint par les agents de chimiothérapie que le système nerveux central. Les polyneuropathies sont une source fréquente de déficits neurologiques et de douleurs qui diminuent la qualité de vie et limitent l'utilisation des traitements anticancéreux. Un tiers des patients avec des neuropathies périphériques décrivent les symptômes neuropathiques comme l'effet secondaire lié à leur cancer le plus handicapant dans la vie de tous les jours (**Wick et al., 2016**).

### 5.2.3. Effets digestifs

Les toxicités digestives sont une complication fréquente des traitements anticancéreux, elles sont le plus souvent légères ou modérées mais avec un possible impact sur l'état nutritionnel des patients et leur qualité de vie, et donc sur leur pronostic. Ces toxicités digestives peuvent parfois être sévères nécessitant alors des hospitalisations et des adaptations des doses du traitement, voire une interruption de celui-ci. Ces toxicités sont les nausées et vomissements, les troubles du transit, diarrhée/constipation et la mucite. Les nausées et vomissements sont l'effet indésirable le mieux documenté, avec une physiopathologie bien décrite, et différentes classifications en fonction de leur sévérité ou en fonction du moment de leur apparition par rapport au traitement. Une classification des molécules antitumorales est également disponible permettant de définir le risque émétogène de chaque protocole (correspondant au risque de la molécule la plus émétisante). Ces classifications permettent d'adapter le traitement préventif et curatif à chaque cas. Il existe différentes familles de médicaments anti-émétiques disponibles à savoir notamment les antidopaminergiques, les corticostéroïdes, les sétrons et les anti-NK1, et les recommandations internationales de prise en charge des nausées et vomissements sont régulièrement remises à jour. Les troubles du transit sont essentiellement représentés par la diarrhée, sa prise en charge consiste en des conseils hygiénodététiques et en des traitements symptomatiques dont le panel est plus limité. Pour la mucite, bien que sa physiopathologie soit de mieux en mieux connue, les traitements curatifs restent limités et son traitement est essentiellement préventif, avec quelques traitements symptomatiques mais dont l'efficacité reste limitée (Navari, 2016).

### 5.2.4. Effets dermatologiques

Les chimiothérapies sont de grandes pourvoyeuses d'effets secondaires cutanéomuqueux, en rapport avec leur action cytotoxique sur les cellules à renouvellement rapide. Les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses sont actuellement bien connus des oncologues. Cependant, l'arrivée de nouvelles drogues ou de nouvelles associations est à l'origine de nouvelles présentations cliniques. Les alopecies, qui avaient la réputation de toujours repousser, sont parfois persistantes avec certaines associations utilisées dans le cancer du sein. L'érythème toxique est un tableau parfois sévère qui doit faire discuter d'un éventuel arrêt ou au moins d'une baisse de posologie avec l'oncologue. Le syndrome main-pied, différent de celui observé avec les thérapies ciblées, est souvent invalidant à cause des douleurs. Il peut cependant être prévenu efficacement. Les relations entre radiations et chimiothérapies doivent être bien connues pour éviter des accidents sévères chez les malades recevant simultanément les deux types de traitement (Adachi *et al.*, 2011).

### **5.2.5. Effets hépatiques**

Les principales modifications du foie après chimiothérapie sont la stéatose hépatique et la stéato-hépatite, les lésions vasculaires (dilatation des sinusoides, péliose, maladie veino-occlusive, hyperplasie nodulaire régénérative) et la fibrose. Des lésions hépatiques sont l'un des effets indésirables pouvant survenir en raison du traitement d'un cancer de l'enfant. Les effets indésirables hépatiques sont fréquents pendant et peu après le traitement. Toutefois, les preuves d'effets indésirables touchant le foie de nombreuses années après le traitement ne sont toujours pas concluantes. L'effet indésirable sur le foie résultant du traitement des cancers infantiles est le plus souvent subclinique (asymptomatique). Si la maladie hépatique devient symptomatique, les plaintes d'une personne peuvent inclure la fatigue, la jaunisse, la nausée, la perte de poids et la douleur abdominale. L'élaboration des futures politiques de traitement et de suivi devrait être fondée sur des données probantes de grande qualité sur le risque d'effets indésirables sur le foie et les facteurs de risque connexes (**Meunier & Larrey, 2020**).

### **5.2.6. Effets cardiaques**

La toxicité cardiaque de la chimiothérapie est possible. Elle est le plus souvent associée à l'utilisation de certains médicaments de chimiothérapie qui peuvent entraîner une insuffisance cardiaque, en règle générale après plusieurs cures. Dans ces situations, une surveillance cardiologique spécifique doit être mise en place et les examens doivent être répétés à intervalles réguliers pendant le traitement. Il est également important d'indiquer au médecin l'apparition d'un essoufflement (en particulier à l'effort) ou le gonflement des chevilles (œdèmes) qui peuvent être l'indice d'une insuffisance cardiaque. La survenue d'une angine de poitrine, voire d'un infarctus, est également possible mais exceptionnelle. La survenue d'une douleur dans la poitrine et/ou de palpitations pendant une perfusion de la chimiothérapie doit immédiatement être signalée à l'équipe médicale. L'apparition de troubles cardiaques peut être favorisée par la chute du taux de globules rouges (**Dumas & Canet, 2016**).

### **5.2.7. Effets rénaux**

Certains produits de chimiothérapie peuvent avoir un effet toxique sur les reins. L'atteinte rénale induite par la chimiothérapie n'induit aucun symptôme désagréable. Si le type de chimiothérapie administrée le justifie, il est important de la dépister par le dosage de la créatinine dans le sang avant chaque nouvelle administration, et de tenter de la prévenir en assurant une bonne hydratation avant et après l'administration de la chimiothérapie. Cette bonne hydratation peut être réalisée selon les cas par voie intra-veineuse (sous la forme de perfusions mises en place lors de l'hospitalisation) et/ou par voie orale en buvant au moins 2 litres de liquides par jour (soupes et potages, lait, café, tisanes, eau et autres boissons ...). Une

réduction des doses de chimiothérapie ou des modifications de celle-ci sont parfois nécessaires (**Perazella, 2012**).

#### **5.2.8. Effets reprotoxiques**

Certains traitements du cancer peuvent entraîner l'infertilité chez les hommes comme chez les femmes, l'infertilité sera temporaire chez certaines personnes et permanente chez d'autres.

En fonction du type de chimiothérapie, le fonctionnement des ovaires ou des testicules peut être perturbé. La réversibilité de cette stérilité variera d'une personne à l'autre. Un patient sera plus réceptif au médicament qu'un autre, un cancer sera plus virulent qu'un autre, etc.

Chez les hommes, l'effet toxique détermine les dommages définitifs causés à la production de spermatozoïdes et les chances de reprise de cette production. Les dommages se manifestent sous la forme d'oligospermie (peu de spermatozoïdes dans l'échantillon de sperme) ou d'azoospermie (absence de spermatozoïdes dans l'échantillon de sperme). L'hormone masculine (testostérone), produite par les cellules de Leydig, reste généralement à un niveau normal. Certains patients peuvent rencontrer une baisse de libido, mais la virilité à plus long terme est généralement préservée. Chez les femmes, la chimiothérapie est responsable d'irréversibles atteintes de la réserve et de la fonction ovarienne pouvant être à l'origine d'une insuffisance ovarienne prématurée chez les femmes et jeunes filles atteintes de cancer, il n'y a plus d'ovulation ce qui peut produire une ménopause précoce. Les effets secondaires de la chimiothérapie sont variables d'une femme à une autre. Leur délai d'apparition sur la fonction ovarienne est variable au cours et au décours de la chimiothérapie. Les répercussions sur la fertilité seront d'autant plus importantes que les doses cumulées de médicaments seront élevées en particulier pour les agents alkylants (**Bujan et al., 2013 ; Chan et al., 2015**).

#### **5.2.9. Effets pulmonaires**

Certains médicaments provoquent une hypersensibilité des poumons. Il en va de même, par des mécanismes différents, en cas d'irradiation du thorax, ils peuvent endommager les minuscules sacs d'air et les vaisseaux sanguins dans les poumons. Les traitements peuvent également provoquer un gonflement des voies aériennes et une augmentation de la production de mucus en raison d'une irritation ou d'une infection, Les problèmes peuvent inclure des cicatrices pulmonaires (fibrose pulmonaire), des infections pulmonaires répétées (bronchite chronique, bronchectasie ou pneumonie récidivante), des inflammations des tissus pulmonaires et des voies respiratoires (**Vahid & Mari, 2008**).



*Matériel Et Méthodes*

## **Matériel et méthodes**

Notre travail comprend 02 parties :

### **1. Étude épidémiologique**

Cette partie s'intéresse à caractériser la répartition d'un groupe de patients cancéreux soumis à un traitement chimiothérapique, selon certains critères de variabilité. La population d'étude ciblée était constituée de 313 patients distribuée de manière inégale entre le service d'oncologie de l'Établissement Public Hospitalier d'El-Tarf et le service d'oncologie du CHU d'Annaba.

Afin d'assurer cette étude et pour récolter les données, nous avons effectué d'un côté une recherche d'informations à partir des registres des services d'oncologie et d'un autre côté nous avons appliqué une enquête à l'aide d'un questionnaire auprès des patients et leurs proches et membres de famille.

Les critères de variabilité recherchés sont les suivants :

- L'âge des patients
- Le sexe des patients
- Le type de cancer
- La nature des molécules administrée en chimiothérapie
- La nature des effets indésirables remarqués
- Les cas Gynéco- obstétricaux chez les femmes

### **Modèle de questionnaire établi**

Ce questionnaire est établi par le médecin spécialiste d'oncologie et modifié au besoin d'informations.

**FICHE D'ENQUETE**

Age: Sexe :  
 Situation familiale :  
 Fonction :  
 Type de cancer:  
 Nom de la molécule :  
 Nature de l'effet apparu :  
 Maladies associées :  
**Cas gynéco- obstétricaux/femme:**  
 Nombre de mariage :    Allaitement :    Prise de Contraception :    Ménopause :  
**Habitudes de vie :**  
 Tabagisme : Alcoolisme :  
 - Antécédent familiaux

**2. Étude expérimentale**

Dans cette partie, nous optons à évaluer les variations des paramètres biochimiques (hépatiques ; rénales) et cellulaires du sang, les indices de stress oxydant, ainsi que les facteurs hormonaux de la fertilité masculine et féminine chez des patients cancéreux soumis aux traitements chimiothérapeutiques après 6 séances de traitement (fréquence de 21 jours) (n=22) comparés à un groupe témoin (n=22). Ces patients ne souffraient d'aucunes pathologies chroniques avant le début du traitement.

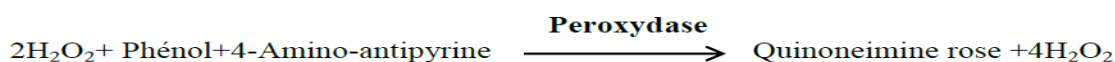
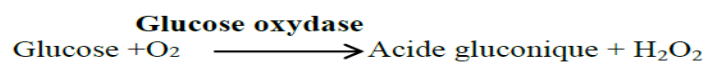
Avant chaque cure de chimiothérapie, un échantillon du sang de 5 ml est prélevé et recueilli dans des tubes EDTA préalablement identifiés (la date du prélèvement et le nombre de cure de chimiothérapie néo-adjuvante sont indiqués), et ensuite divisé en 2 fractions : la première sert à mesurer la Formule numérique sanguine (FNS), la seconde est soumise directement à la centrifugation à 2500 tours pendant 5min. Le sérum est récupéré et conservé dans des microtubes coniques de 1.5ml à -40°C et sera utilisé pour le dosage des paramètres mentionnés ci-dessus.

**2.1. Dosage des paramètres biochimiques hépatiques**

**2.1.1. Dosage du glucose**

Le glucose plasmatique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence du glucose oxydase (GOD) qui catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique.

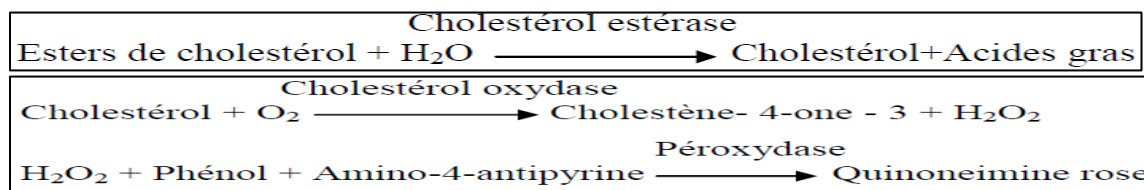
Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) produit, se détache au moyen d'un accepteur chromogénique d'oxygène, de phénol-ampirone en présence de peroxydase (POD) selon les réactions suivantes:



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon testé (Sacks, 2001).

### 2.1.2. Dosage du cholestérol total

Le cholestérol total est dosé suivant une méthode enzymatique colorimétrique (CHODPAP). Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino 4 antipyrine en présence de phénol et de peroxydase. Détermination enzymatique selon les réactions suivantes :



La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol (Matthias *et al.*, 2002).

### 2.1.3. Dosage des protéines totales

Le dosage de protéine a été réalisé par la méthode colorimétrique (selon la fiche technique Spinreact). Les protéines forment un complexe coloré en bleu violet intensif avec les ions de cuivre dans un milieu alcalin. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration des protéines totales dans l'échantillon.

Réactifs près à l'emploi : Réactif Biuret :

Tartrate de potassium sodium 15 mmol/L

Iodure de sodium 100 mmol/L

Iodure de potassium 5 mmol/L

Sulfate de cuivre 19 mmol/L

Étalon Sérum albumine bovin 7 g/dL

Selon le mode opératoire suivant :

	Blanc	Etalon	Échantillon
Réactif (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (µl)	-	25	-
Echantillon (µl)	-	-	25

Mixer et incuber 5 min à 37 °C ou 10 min à la température ambiante (15-25°C). Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 540nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

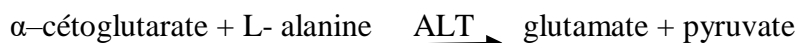
La concentration des protéines totales est calculée par la formule suivante : (**Pace et al., 1995**) :

$$\text{Protéines totales (g/dL)} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO étalon}} \times \text{concentration de l'étalon (7 g/dL)}$$

#### 2.1.4. Dosage des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT)

##### a. L'alanine aminotransférase (ALAT)

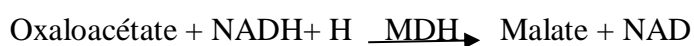
L'enzyme alanine aminotransférase (ALAT) assure le transfert réversible d'un groupe amine de l'alanine vers l'alpha-cétoglutarate pour former du glutamate et du pyruvate. En présence du lactate déshydrogénase (LDH) et de NADH, le pyruvate est ensuite réduit en lactate.



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photo numériquement est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALAT dans l'échantillon (**Murray, 1984**).

##### b. L'aspartate aminotransférase (ASAT)

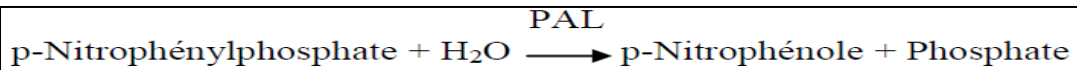
Le principe de la méthode de dosage de l'aspartate amino-transférase (ASAT) repose sur la catalyse de cette enzyme dans le transfert réversible d'un groupe amine de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate, formant ainsi le glutamate et l'oxalacétate. L'oxalacétate est ensuite réduit en malate en présence de malate déhydrogénase (MDH) et de NADH selon la réaction suivante : (**Murray, 1984**).



## 2.2. Dosage des paramètres de stress oxydant

### 2.2.1. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL)

L'activité de la phosphatase alcaline a été déterminée suivant une méthode cinétique p-Nitrophénylphosphate DGKC. La phosphatase alcaline (PAL) catalyse l'hydrolyse du p-nitrophénylphosphate (pNPP) à pH 10,4 libérant du p-nitrophénole et du phosphate en fonction de la réaction suivante:



La vitesse de formation du p-Nitrophénole, déterminée par photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique de phosphatase alcaline dans l'échantillon testé (Wenger, 1984).

### 2.2.2. Dosage de la gamma-glutamyl transférase (GGT)

Méthode basée sur les travaux de Szasz, Rosalki et Tarlow. Le schéma réactionnel est le suivant :



La vitesse de formation du p-nitroaniline, directement proportionnelle à l'activité GGT dans le spécimen, est mesurée à 405 nm (Schumann *et al.*, 2002).

### 2.2.3. Dosage du Malondialdéhyde

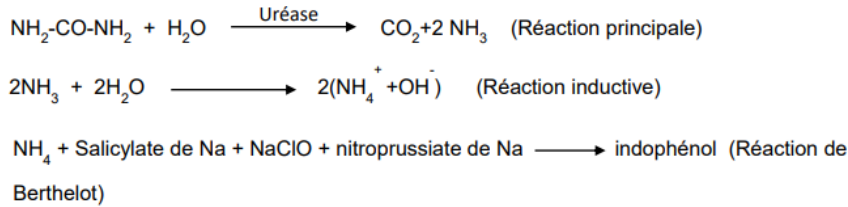
Le malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité de dosage (Nourooz-zadeh *et al.*, 1996). Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique ; notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide Thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532nm. La concentration de MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ( $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{Lcm}^{-1}$  à 532 nm).

## 2.3. Dosage des paramètres rénaux

### 2.3.1. Dosage de l'urée

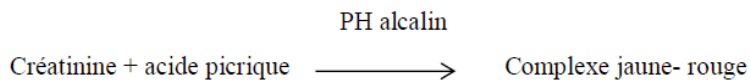
Le dosage de l'urée dans l'échantillon se fait par une hydrolyse enzymatique en présence d'une enzyme qui transforme l'urée en ammoniacque ( $\text{NH}_4^+$ ) et dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ). Les ions

d'ammoniaque produits réagissent ensuite avec le salicylate et l'hypochlorite (NaClO), en présence du catalyseur, le nitropurussiate, pour former un composé indophénol vert, comme indiqué dans la réaction suivante : (MacKey & Rackeyll, 1972).



### 2.3.2. Dosage de la créatinine

La mesure de la créatinine repose sur la réaction de cette substance avec le picrate de sodium, conformément à la méthode de Jaffé. La réaction de la créatinine avec le picrate alcalin produit un complexe coloré rouge dont l'intensité est directement proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon analysé (Larsen, 1972).



### 2.4. Dosage des paramètres hormonaux de la fertilité masculine et féminine

Les concentrations des hormones sexuelles male (testostérone) et femelle (Estradiol) ont été quantifié par le test d'immunosorbant lié à une enzyme (the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)), comme a été mentionné dans le manuel d'instructions du kit commercial (fabriqué par DGR Instruments GmbH, Germany). Le test fait appel à un principe de compétition en utilisant un anticorps spécifique dirigé contre la testostérone et la 17 b œstradiol. La testostérone endogène, libérée par l'action de l'acide 8-anilino-naphtalène sulfonique (ANS) et du norgestrel, entre en compétition avec la testostérone exogène marquée au ruthénium pour les sites de liaison des anticorps anti-testostérone biotinylés. La concentration de 17 betaestradiol dans l'échantillon est calculée sur la base d'une courbe d'étalonnage. Un lecteur de microplaques ELISA permet la lecture de l'absorption à 450 nm (Whitehead & Rice, 2006).

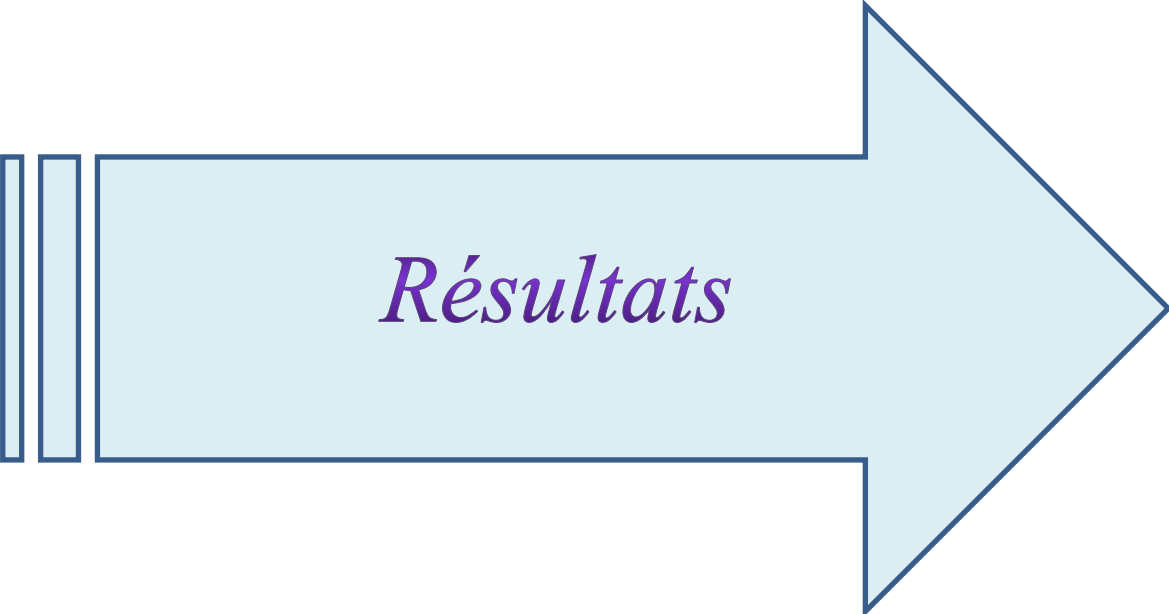
### 2.5. Mesure des paramètres cellulaires

La mesure de la formule de numération sanguine FNS a été effectuée en utilisant un automate d'hématologie (Abacus 4). Le tube à EDTA contenant le sang est placé dans l'automate, et la mesure de la FNS commence. Au bout de 2 minutes, les résultats s'affichent sur l'écran, et

ensuite imprimés. Les paramètres hématologiques mesurés sont : les globules rouges (GR), hémoglobine (HGB), globules blanc (GB), plaquettes (PLQ) et hématocrite HCT (%).

## **2.6. Analyse statistique**

Les résultats obtenus ont été exprimés en Moyenne  $\pm$  écart-type. Les différences ont été déterminées par une analyse de variance à sens unique (ANOVA), suivie par le test post-hoc de Tukey pour comparaison multiple. L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel Prism (version 7).



*Résultats*

## Résultats

### 1. Étude épidémiologique

La caractérisation de la répartition des patients cancéreux soumis à un traitement chimiothérapique, selon certains critères de variabilité (paramètres épidémiologiques) a été établie. La population d'étude ciblée était constituée de 313 patients des 02 établissements hospitaliers (l'Établissement Public Hospitalier d'El-Tarf et le service d'oncologie du CHU d'Annaba).

#### 1.1. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon le sexe

Nous avons constaté que le sexe féminin représente le taux le plus élevé de la totalité des patients soumis à la chimiothérapie entre les 02 établissements de santé, dont un taux de femmes (67.41%) contre un taux des hommes (32.58%). La différence entre les 02 sexes est significative ( $p < 0.05$ ) (Tableau 1 et figure 2).

Tableau 1. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon le sexe

Sexe	Femme	Homme
Nombre	211	102
Taux %	67.41	32.58

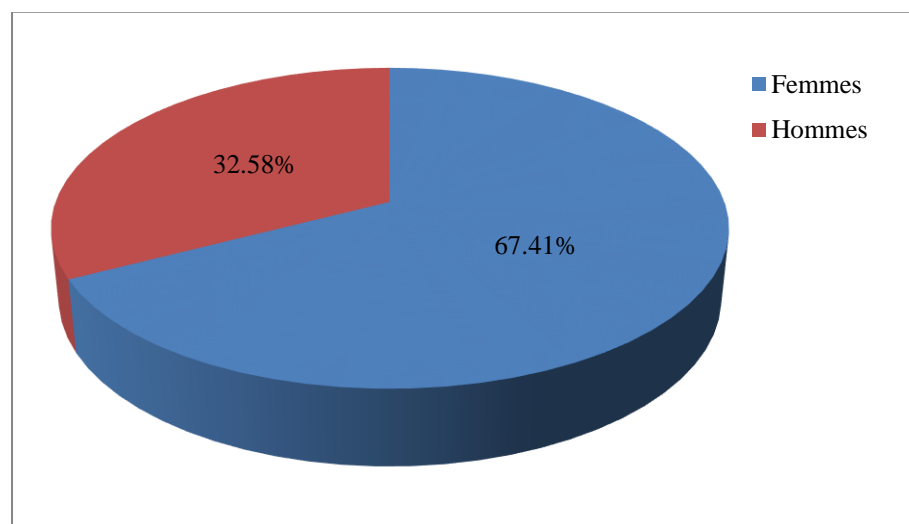


Figure 2. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon le sexe

#### 1.2. Répartition des patients cancéreux soumis à la chimiothérapie selon l'âge

Les résultats obtenus montrent que l'âge moyen le plus répandu au niveau des 02 services d'oncologie est compris entre 24 et 60 ans (de 48.88% à 38.65%), cette catégorie marque une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) comparée aux catégories des patients âgés de 12 à 24 ans et de plus de 60 ans.

Tableau 2. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon l'âge

Age (ans)	12-24	24-48	48-60	+60
Nombre	19	153	121	20
Taux (%)	6.07	48.88	38.65	6.39

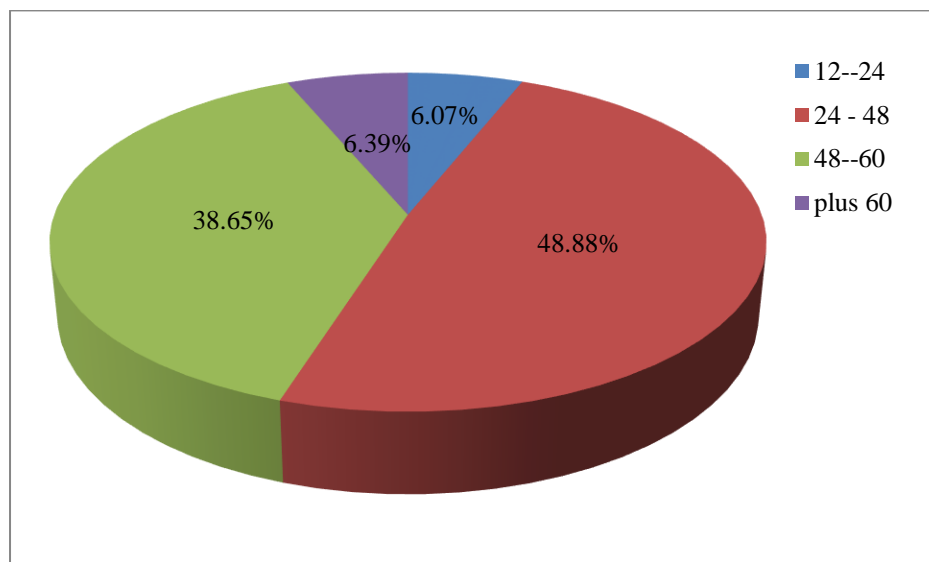


Figure 3. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon l'âge.

### 1.3. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon le type de cancer

Le tableau et la figure ci-dessous montrent que le cancer du sein représente le taux le plus élevé (32.58%) parmi l'ensemble des types de cancer au sein de la population étudiée avec une différence hautement significative ( $p < 0.01$ ), suivi par le cancer de l'estomac (15.33). La Proportion qui reste est répartie de manière inégale entre les autres types de cancer avec une différence non significative ( $p > 0.05$ ).

Tableau 3. Répartition des malades selon type de cancer

Type	Sein	Prostate	Ovaire	Colon	Estomac
Nombre	102	10	16	21	48
Taux (%)	32.58	3.19	5.11	6.70	15.33
Type	Hépatique	Rectum	Poumon	Testicule	gorge
Nombre	21	9	11	03	04
Taux (%)	6.70	2.87	3.51	0.95	1.27
Type	Vessie	Vésicule biliaire	Cavum (Nasopharynx)	Œsophage	Utérus
Nombre	6	9	04	07	12

Taux (%)	1.91	2.87	1.27	2.23	3.83
Type	Thyroïde	Cérébrale	Pancréas	Liposarcome	Leucémie
Nombre	2	2	11	1	14
Taux (%)	0.63	0.63	3.51	0.31	4.47

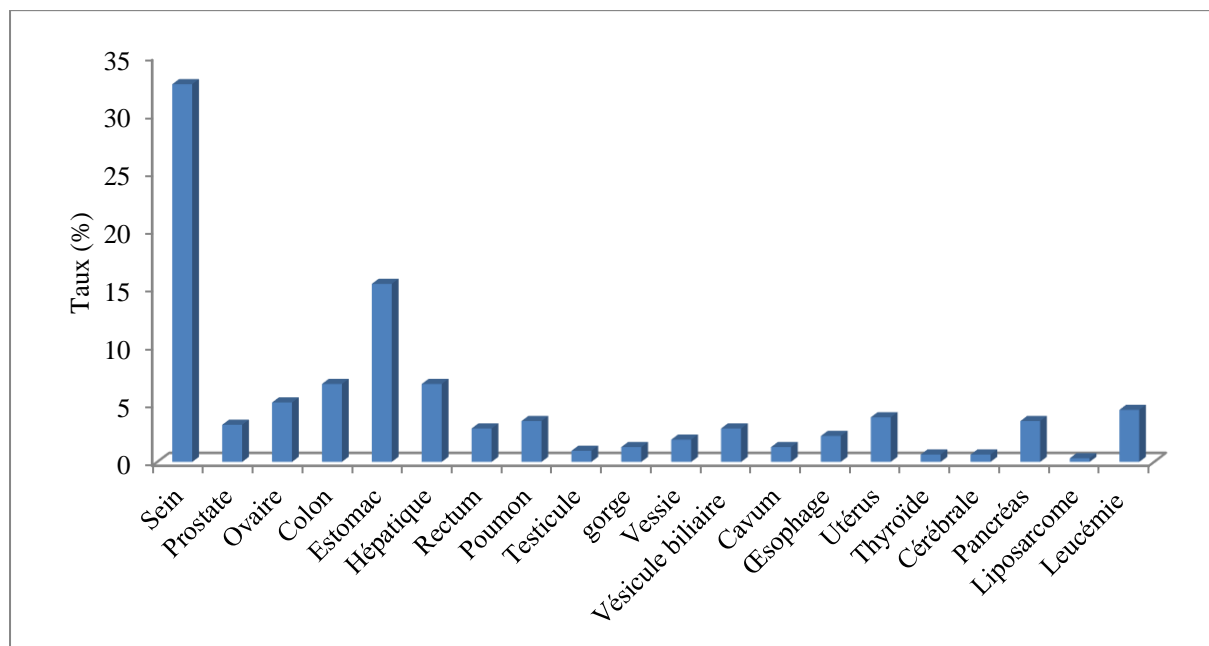


Figure 4. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon le type de cancer

#### 1.4. Répartition des patients selon la nature de la molécule administrée du traitement chimiothérapique

Selon le protocole clinique appliqué au niveau des 02 services d'oncologie, les 02 molécules Gemcitabine et Capécitabine sont les plus utilisées (53.67% et 32.59%) avec une différence très hautement significative ( $p < 0.001$ ). À noter que le choix de la molécule est appliqué selon le type du cancer, l'âge, les différentes prédispositions du patient et son état de santé générale.

Tableau 4. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon la nature de la molécule administrée

Molécule	Gemcitabine	Paclitaxel	Bevacizumab	Carboplatine	Ciplatine	Trastuzumab	Docétaxal	Oxaliplatine	Capacitaire	Etoposide
Nombre	168	6	6	1	1	20	3	3	102	3
Taux(%)	53.67	1.91	1.91	0.32	0.32	6.39	0.96	0.96	32.59	0.96

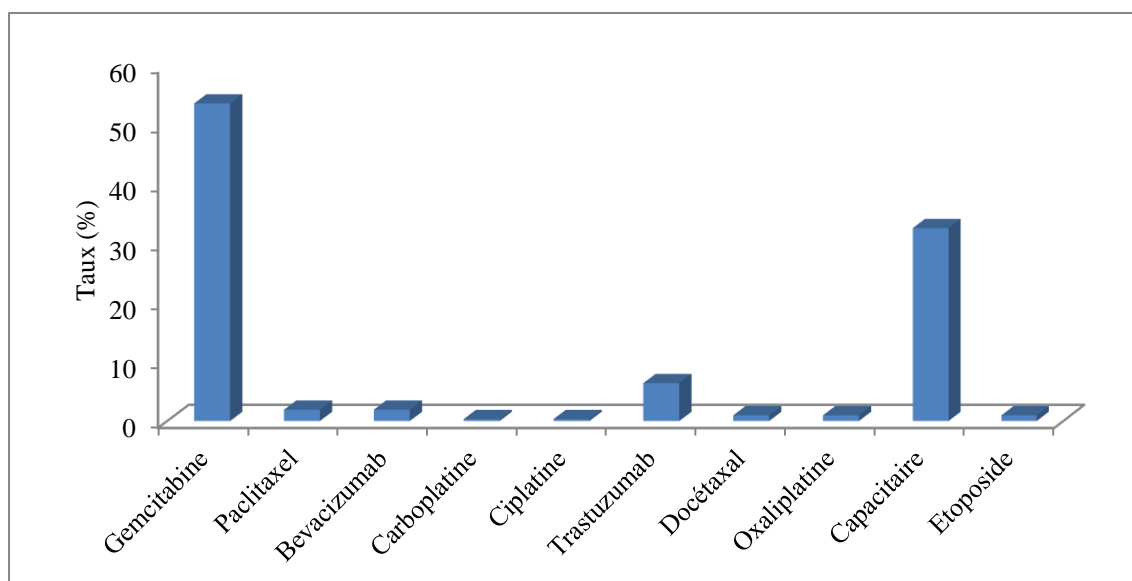


Figure 5. Répartition des patients selon la nature de la molécule administrée

### 1.5. Répartition des patients selon la nature des effets indésirables remarquables

Suite aux séances du traitement chimiothérapique, selon une fréquence de temps déterminée et selon le type de la molécule administrée aux patients, les effets secondaires apparaissent davantage au niveau digestif sous forme de nausées et vomissement (27.15%) et/ou diarrhée colites (18.53%) et au niveau hématologique (16.29%) sous forme d'atteinte de globules rouges (anémie); atteinte de leucocytes (infections). Cette augmentation reste non significative ( $p > 0.05$ ) comparée aux taux des autres effets indésirables.

Tableau 5. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon la nature des effets indésirables remarquables

Effets	Nausées et vomissements	Diarrhée colites	Constipation	Douleurs articulaires	Éruption, sécheresse de la peau	Difficultés respiratoires	Troubles cardiaques	Œdèmes périphériques	Maux de tête	Plaies buccales	Anémie Infection
Nombre	85	58	28	16	12	15	11	12	15	10	51
Taux(%)	27.15	18.53	8.94	5.11	3.83	4.73	3.51	3.83	4.73	3.19	16.29

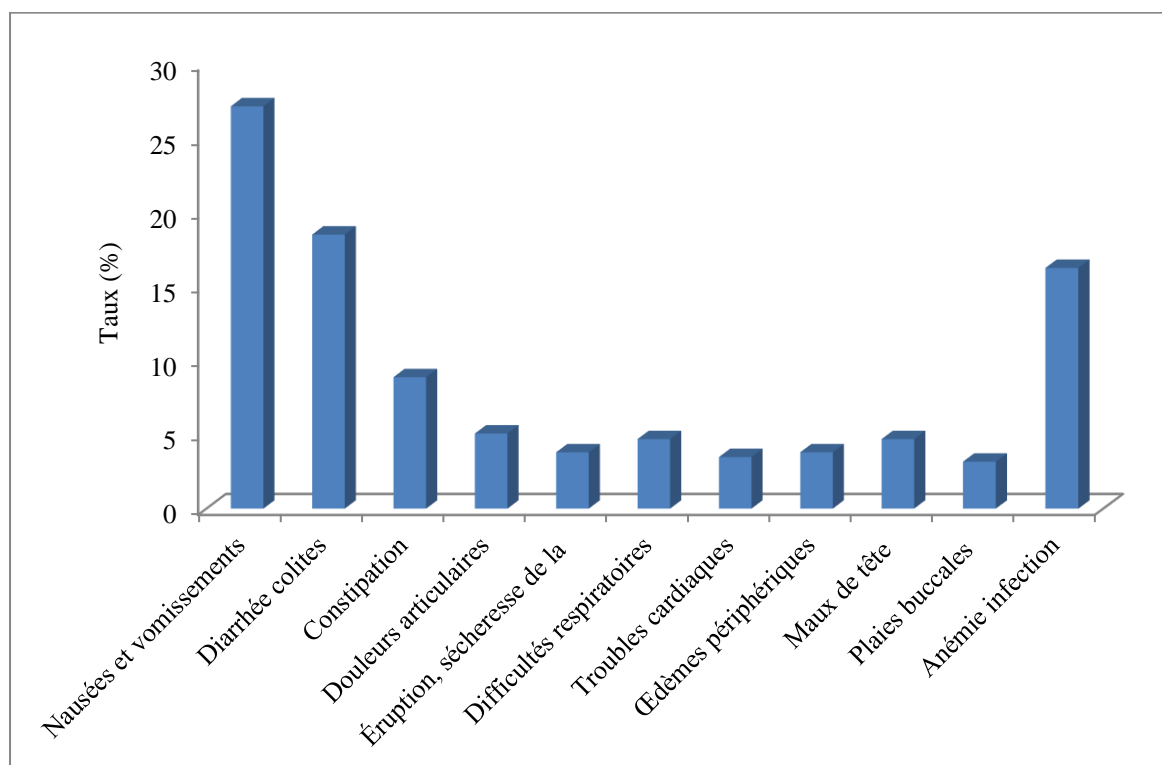


Figure 6. Répartition des patients soumis à la chimiothérapie selon la nature des effets indésirables remarquables

### 1.6. Répartition des patients selon les cas gynéco-obstétricaux

Chez les femmes de la population étudiées, nous avons ressortie les taux des femmes à l'âge de la ménopause et celles à l'âge de procréation en prise de contraception. Le taux de ces cas physiologiques des femmes ne présente aucune différence significative ( $p > 0.05$ ) malgré que le taux des femmes ménopausées (30.80%) est inférieur à celui des femmes qui prennent des médicaments de contraception (47.86%). Un taux de 21.32% de femmes dont l'état n'a pas été mentionné.

Tableau 6. Répartition des patients selon cas gynéco-obstétricaux

	Contraception	Ménopause	Non mentionnée
Nombre	101	65	45
Taux%	47.86	30.80	21.32

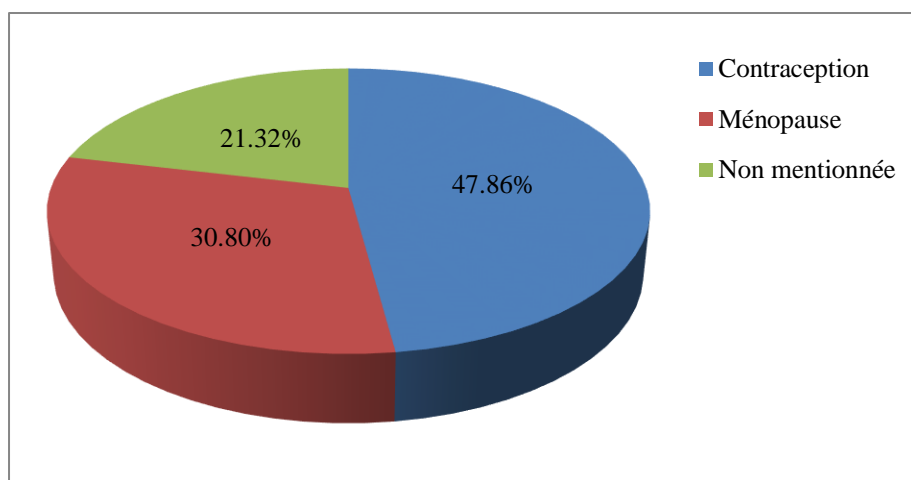


Figure 7. Répartition des patients selon cas gynéco-obstétricaux

## 2. Étude expérimentale

Dans cette partie vise à évaluer les variations des paramètres biochimiques (hépatiques ; rénales) et cellulaires du sang, les indices de stress oxydant, ainsi que les facteurs hormonaux de la fertilité masculine et féminine chez des patients cancéreux soumis aux traitements chimiothérapiques (n=22) après 6 séances de traitement (fréquence de 21 jours) comparés à un groupe témoin (n=22). Ces patients ne souffraient d'aucunes pathologies chroniques avant le début du traitement.

### 2.1. Variation des paramètres biochimiques hépatique entre les témoins et les patients sous chimiothérapie

Nous avons constaté que les patients après 06 séances de traitement chimiothérapique présentaient une augmentation non significative ( $p>0.05$ ) dans les taux du glucose et de cholestérol, une augmentation significative ( $p<0.05$ ) dans le taux des protéines totales et des 02 enzymes hépatiques transaminases (ASAT/ALAT).

Tableau 7. Variation des paramètres hépatiques entre les témoins et les patients soumis à la chimiothérapie

Paramètres	Témoins	Patients
Glucose (g/l)	1.03	2.41
Cholestérol total (g/l)	1.02	3.16
Protéines totales (g/l)	73.7	131.8
(ALAT) TGP (UI/L)	34.79	60.31
(ASAT) TGO (UI/l)	41.85	51.99

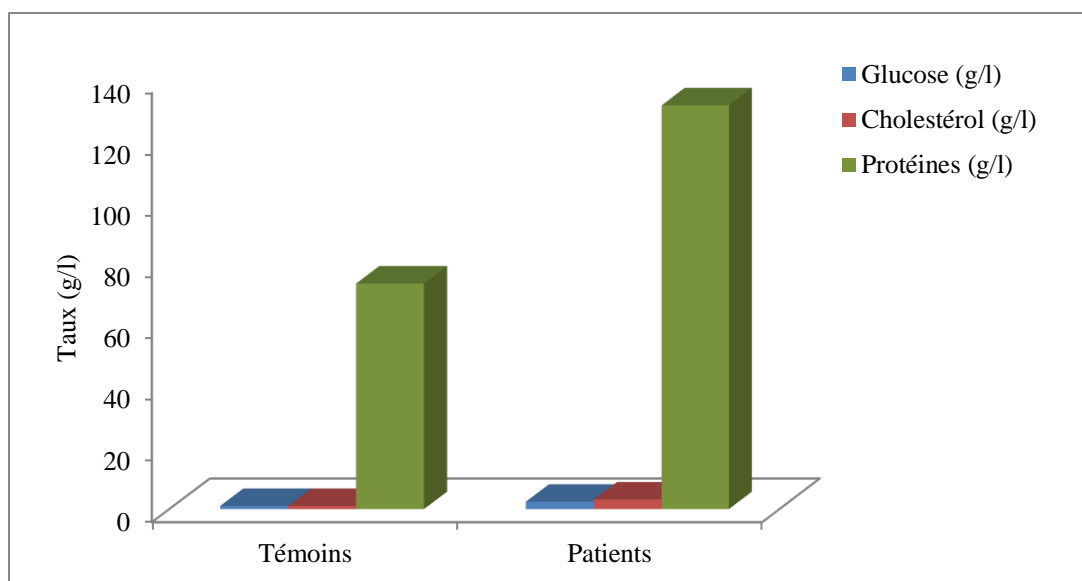


Figure 8. Variation des taux de glucose, de cholestérol et de protéines entre les témoins et les patients

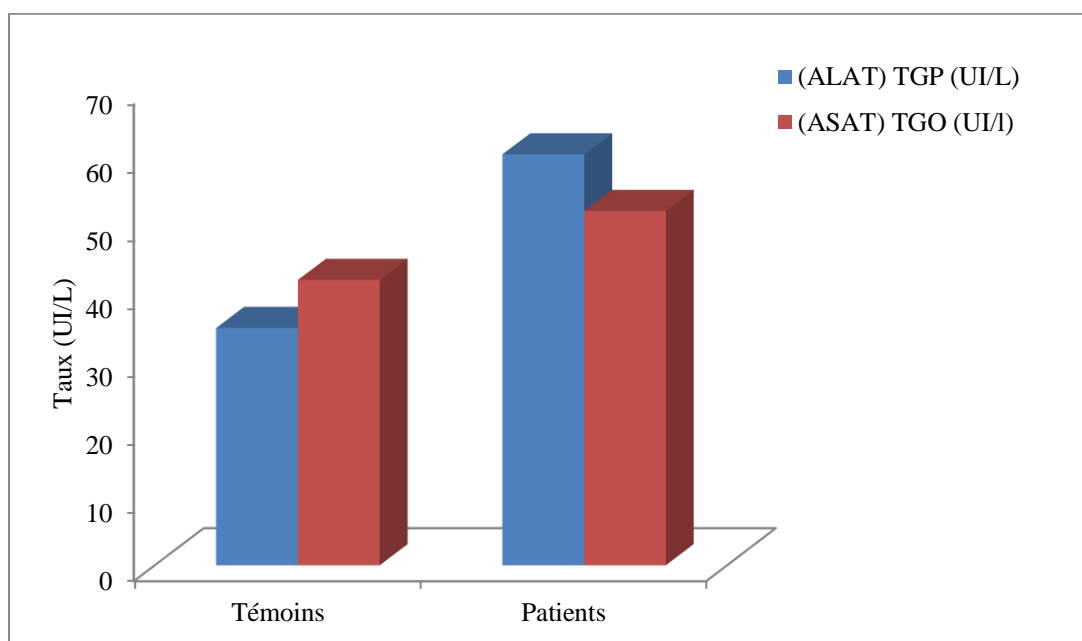


Figure 9. Variation des taux des transaminases (ASAT/ALAT) entre les témoins et les patients

## 2.2. Variation des biomarqueurs de stress oxydant entre les témoins et les patients sous chimiothérapie

Une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) dans les taux de la GGT : Gammaglutamyl-transférases et le MDA : Malondialdéhyde, et une augmentation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) dans le taux de la Phosphatase alcaline considérées comme indice de l'apparition

du stress oxydant et de peroxydation lipidique ont été enregistrées chez les patients soumis au traitement chimiothérapique.

Tableau 8. Variation des biomarqueurs de stress oxydant entre les témoins et les patients

Paramètres	Témoins	Patients
Phosphate alcaline (UI/l)	83.4	392.6
GGT (gammaglutamyl-transférases (UI/l)	39.6	98.8
MDA Malondialdéhyde ( $\mu\text{mol/l}$ )	0.53	4.87

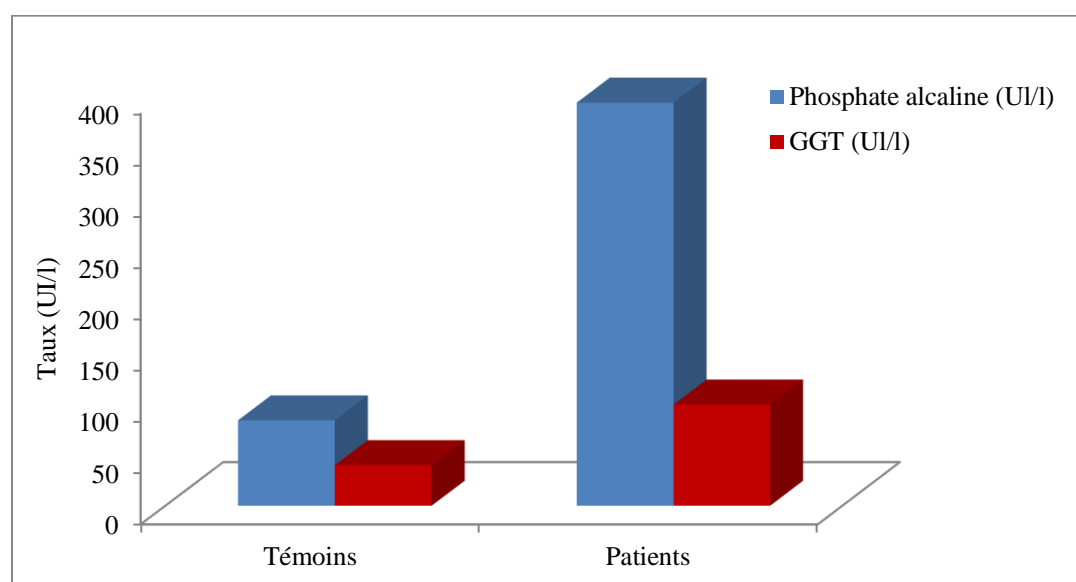


Figure 10. Variation des taux de la phosphatase alcaline et du GGT entre les témoins et les patients

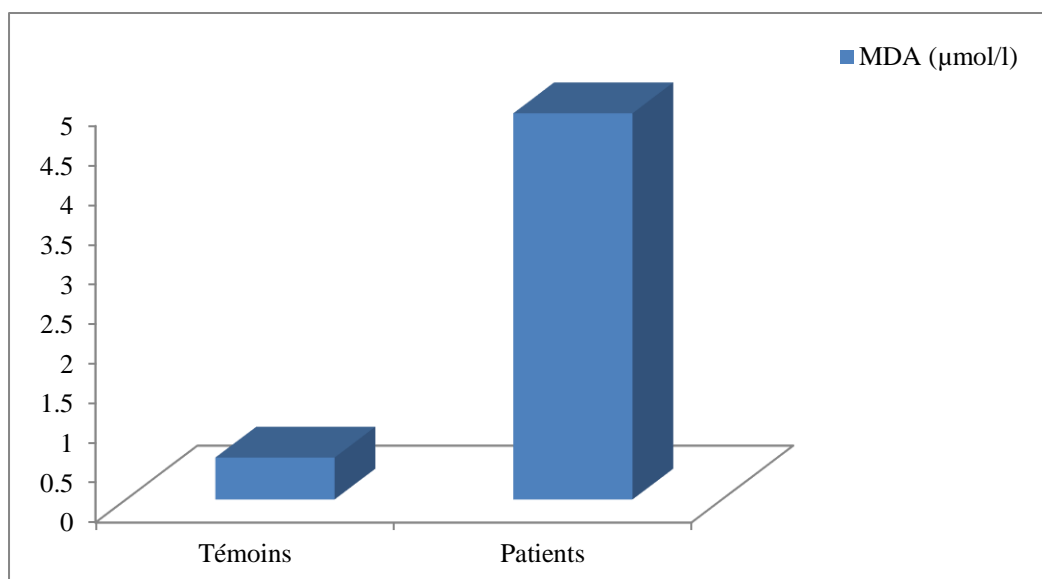


Figure 11. Variation des taux MDA Malondialdéhyde entre les témoins et les patients

### 2.3. Variation des paramètres biochimiques rénaux entre les témoins et les patients sous chimiothérapie

Les patients soumis à la chimiothérapie présentent une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) dans le taux de l'urée et de la créatinine comparés aux témoins.

Tableau 9. Variation des paramètres biochimiques rénaux entre les témoins et les patients

Paramètres	Témoins	Patients
Urée (g/l)	0.12	2.6
Créatinine (mg/l)	8.6	21.3

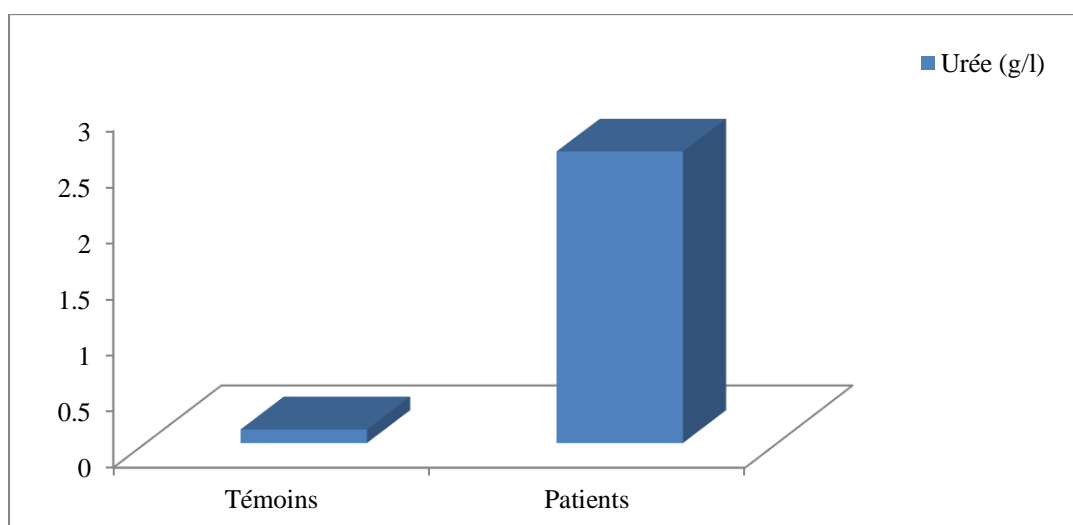


Figure 12. Variation des taux d'urée (g/l) entre les témoins et les patients

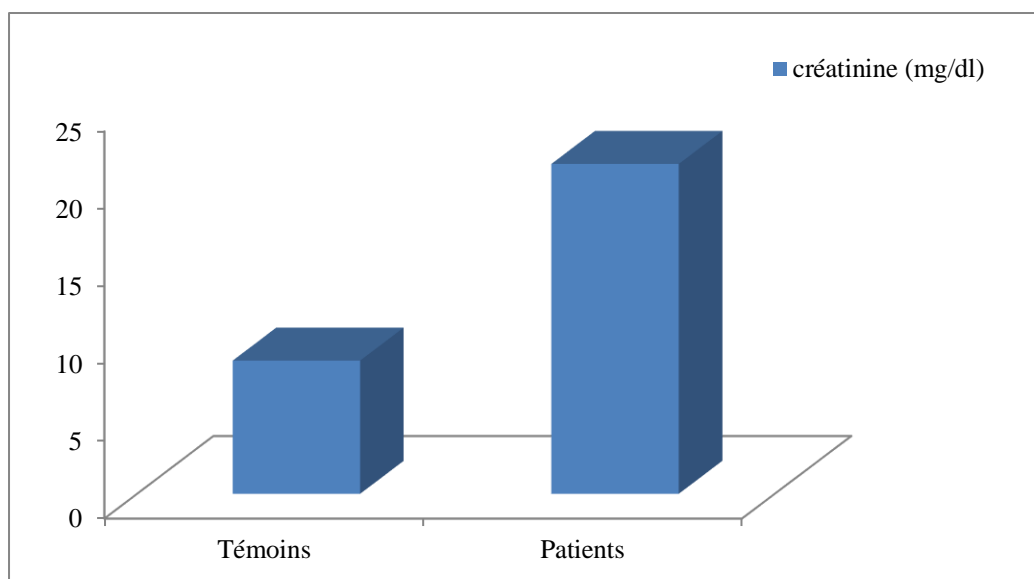


Figure 13. Variation des taux de créatinine (mg/dl) entre les témoins et les patients

#### 2.4. Variation des paramètres de la fertilité masculine et féminine entre les témoins et les patients

Nous avons enregistré, chez les patients recevant la chimiothérapie, une diminution significative ( $p < 0.05$ ) dans le taux de la testostérone : l'hormone sexuelle masculine, et une diminution très hautement significative ( $p < 0.001$ ) du taux de l'œstradiol : l'hormone sexuelle féminine en phase de l'ovulation (l'œstrogène principal), et cela comparés aux témoins.

Tableau 10. Variation des taux des hormones sexuelles masculine et féminine entre les témoins et les patients

Paramètres	Témoins	Patients
Testostérone (ng/ml)	10.8	1.67
Œstradiol (ng/l)	384.7	28.4

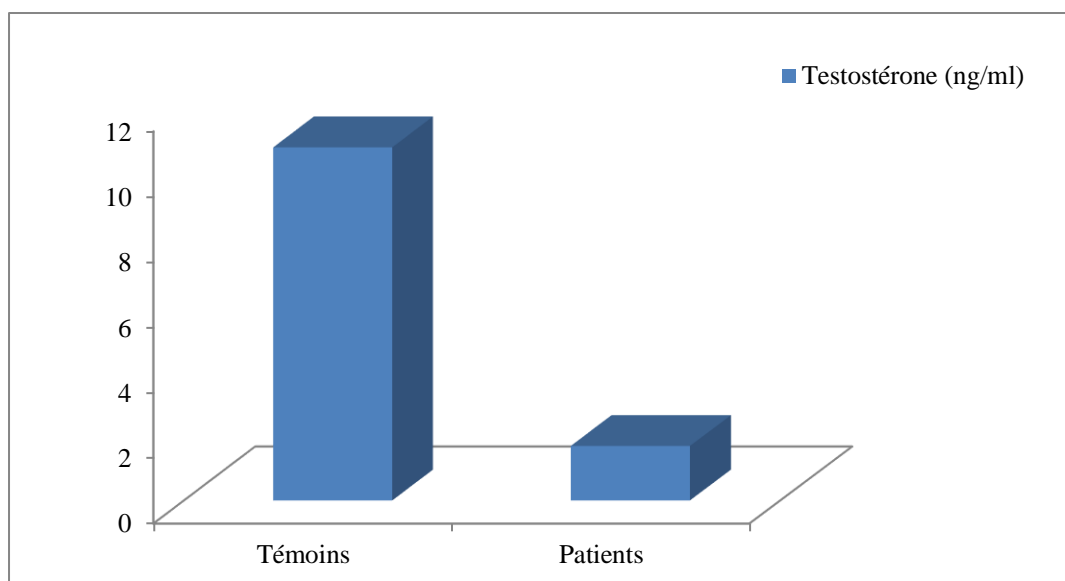


Figure 14. Variation des taux de la testostérone entre les témoins et les patients

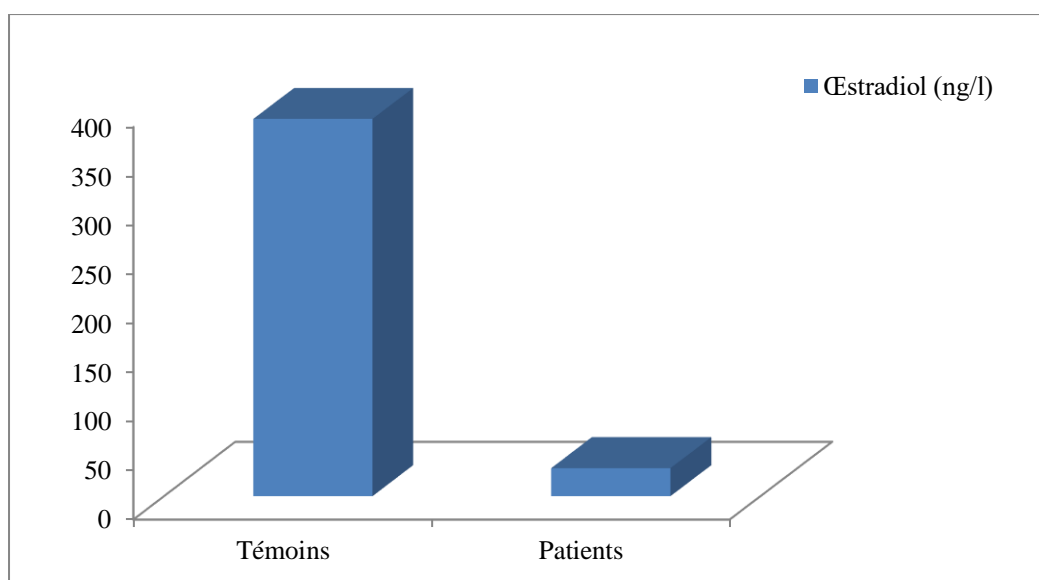


Figure 15. Variation des taux de l'œstradiol entre les témoins et les patients

### 2.5. Variations des paramètres hématologiques entre les témoins et les patients sous chimiothérapie

Le tableau et les figures ci-dessous montrent les variations de la formule numérique du sang entre les témoins et les patients soumis à la chimiothérapie après 6 séances. Nous avons constaté une diminution significative ( $p < 0.05$ ) dans l'ensemble des paramètres hématologiques étudiés comparés aux témoins, à l'exception du taux des plaquettes qui a marqué une diminution très hautement significative ( $p < 0.001$ ) chez ces patients.

Tableau 11. Variations des paramètres hématologiques entre les témoins et les patients soumis à la chimiothérapie

Paramètres	Témoins	Patients
GR ( $\times 10^6$ /ml)	5.12	2.02
HB (g/dl)	13.21	5.88
GB ( $\times 10^3$ /ml)	9.19	3.61
Plaquettes ( $\times 10^3$ /ml)	280.57	82.96
Hématocrite HCT %	53.11	19.01

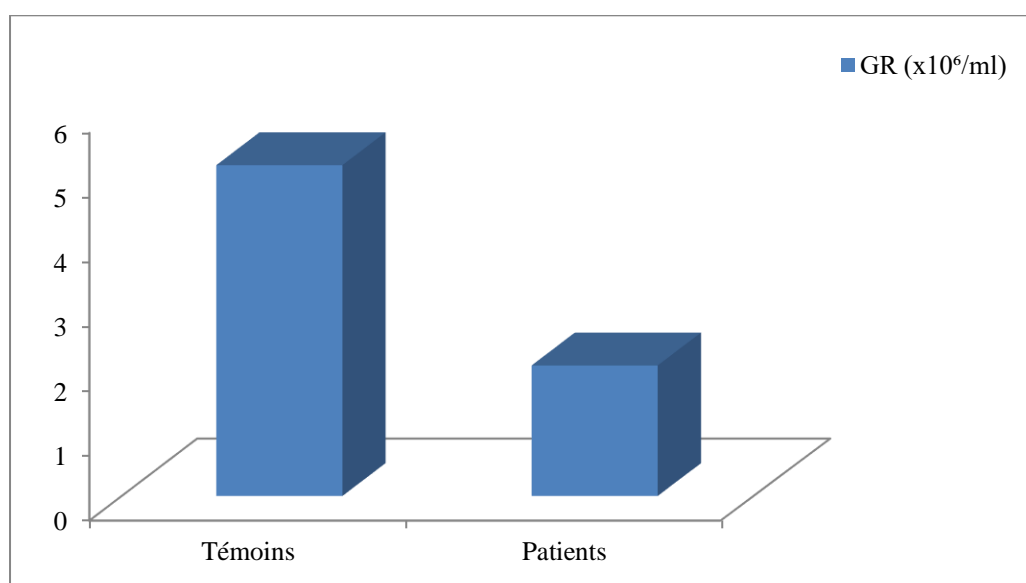


Figure 16. Variation du nombre de globules rouges entre les témoins et les patients

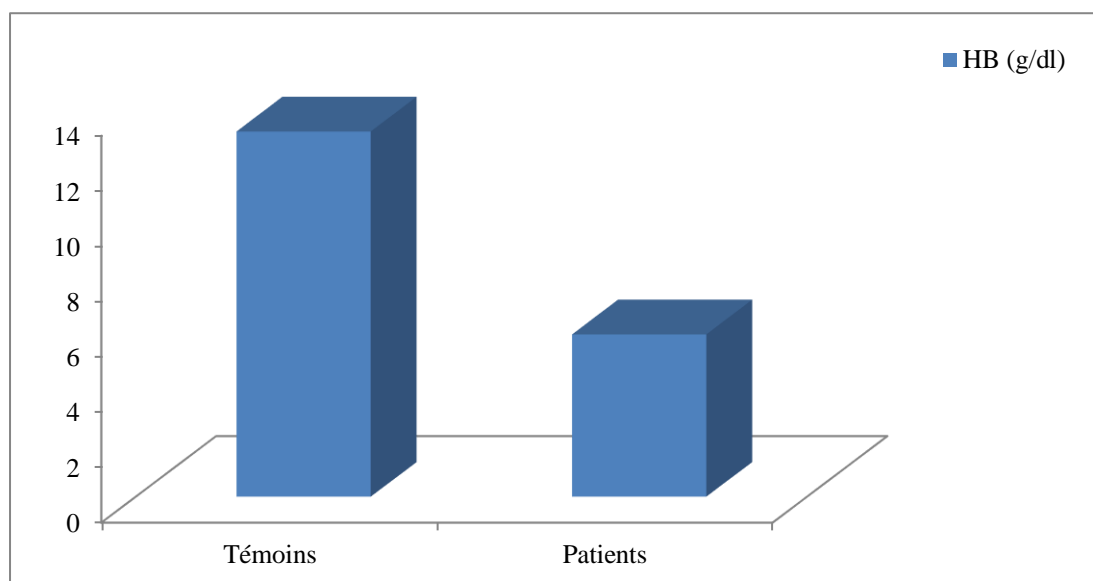


Figure 17. Variation du taux d'hémoglobine HB entre les témoins et les patients

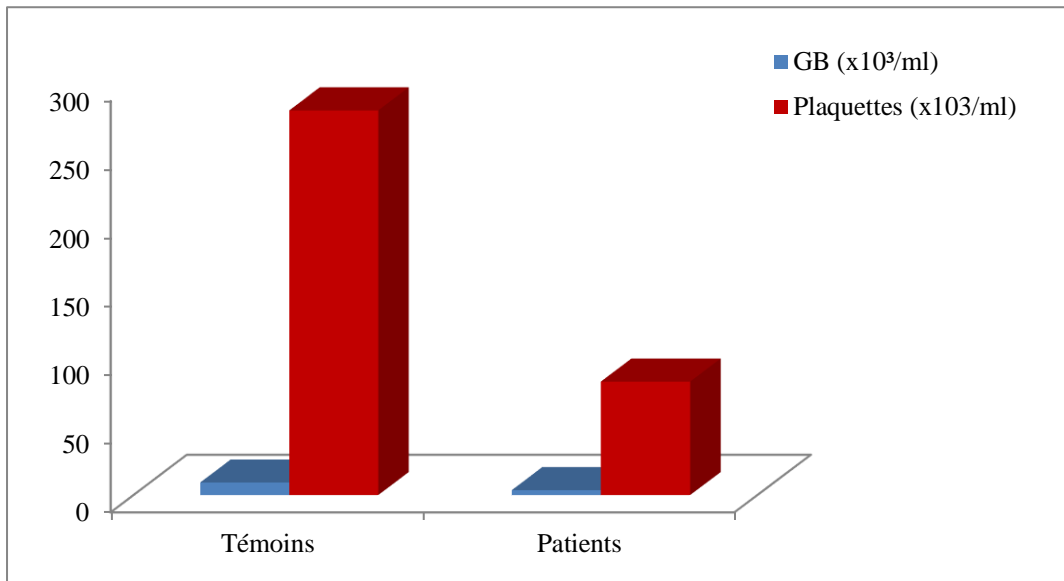


Figure 18. Variation du nombre de globules blancs et de plaquettes entre les témoins et les patients

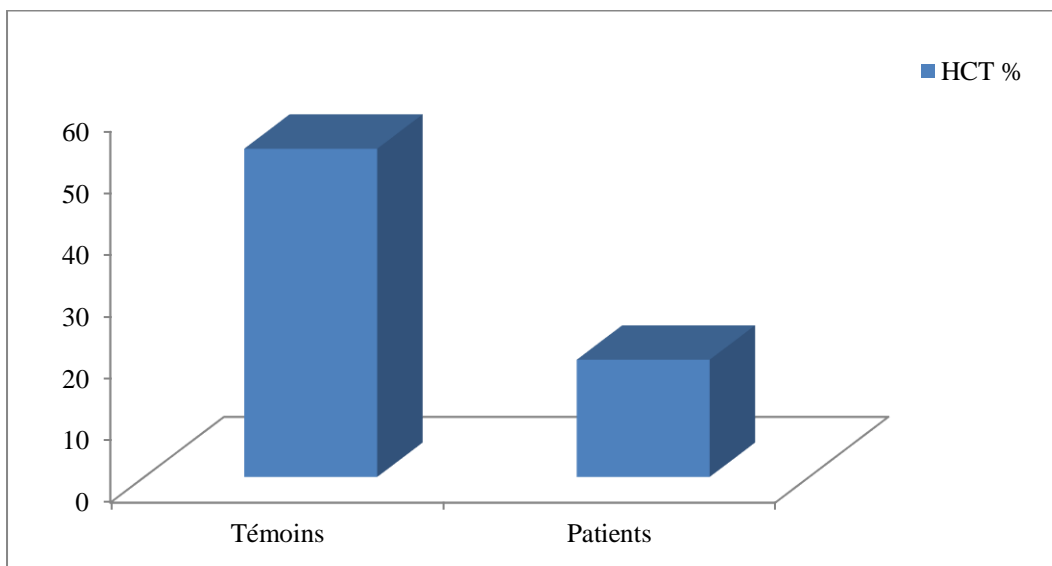
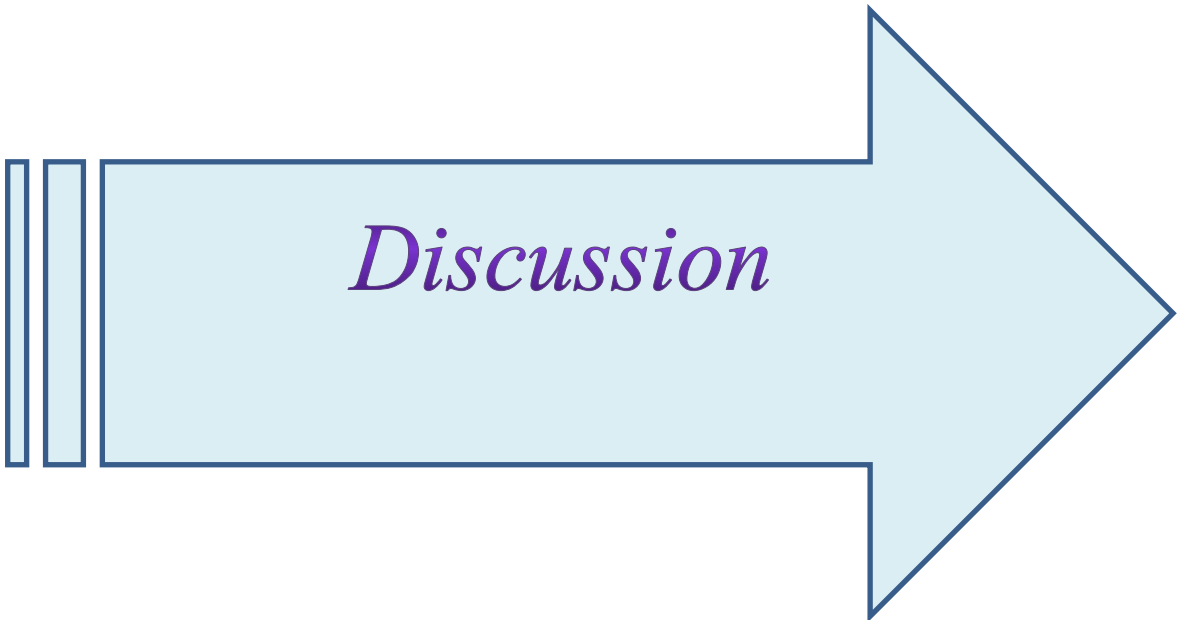


Figure 19. Variation du taux d'HCT entre les témoins et les patients



*Discussion*

## **Discussion**

Le cancer est une maladie complexe qui demeure l'une des principales causes de décès dans le monde, il se caractérise par une prolifération incontrôlée des cellules entraînant la formation de tumeurs malignes dans divers tissus et organes du corps. En effet, le cancer représente un phénomène tout à fait particulier dans le domaine de la santé, le nombre de patients atteints de cancer continue d'augmenter de manière constante. Dans le monde, on a dénombré 14,1 millions de nouveaux cas durant l'année 2012 avec 8,2 millions de décès déclarés dans la même année. 70% de ces cas sont signalés dans les pays en développement. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit que ces chiffres pourraient doubler d'ici 2030 (**Oliver, 2022**).

L'Algérie enregistre annuellement près de 45.000 nouveaux cas de cancer tous types confondus, selon les données du registre national des cancers relevant de l'Institut national de la santé publique, les registres du cancer reconnus par les instances internationales, confirment cette tendance : actuellement on comptabilise environ 45 000 nouveaux cas de cancer par an, avec 24 000 décès. Ce chiffre s'explique par le caractère particulièrement accéléré de la transition démographique et épidémiologique dans notre pays et d'un développement socio-économique très rapide traduisant une profonde mutation des modes de vie de nos concitoyens. Au-delà de ces chiffres, le cancer représente surtout une charge particulièrement lourde parce qu'il entraîne plus de souffrances et de drames que n'importe quelle autre maladie sur le plan personnel et familial ; il est responsable aussi du plus grand nombre d'années de vies perdues. En fin sa charge financière particulièrement élevée et en constante augmentation risque de déséquilibrer toute l'architecture financière du système de santé (**Hamdi et al., 2022**).

La chimiothérapie est l'un des traitements les plus couramment utilisés pour lutter contre le cancer. Elle consiste en l'administration de médicaments cytotoxiques qui ciblent les cellules cancéreuses, inhibent leur croissance et provoquent leur mort. Bien que la chimiothérapie puisse être efficace pour détruire les cellules cancéreuses, elle peut également avoir des effets indésirables sur d'autres systèmes du corps. Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde (**Gombé et al., 2012**). En 2000, 5,3 millions d'hommes et 4,7 millions de femmes à travers le monde ont développé un cancer et 6,2 millions d'êtres humains en sont morts soit 12% de la population mondiale (**Centre International de Recherche sur le Cancer, 2003**).

L'objectif de notre étude était d'évaluer la prévalence des différents types de cancer et d'explorer les complications physiopathologiques chez les patients traités par chimiothérapie. Nos résultats ont révélé une prédominance du sexe féminin parmi l'ensemble des patients ayant subi une chimiothérapie. Ces résultats ont été confirmés au niveau d'autres régions en Algérie selon les données des registres de cancers en 2017 dont 43.920 nouveaux cas de cancers ont été enregistrés sur toute l'Algérie avec un taux de 57.5% d'entre eux étaient survenus chez les femmes et 42.5% chez les hommes. En terme global, Le taux national moyen d'incidence brute des cancers était de 112.2 nouveaux cas pour 100.000. Il était beaucoup plus élevé chez les femmes (131.7 nouveaux cas pour 100.000) que chez les hommes (93.7 nouveaux cas pour 100.000) (**Hammouda & Boutekdjiret, 2020**).

La forte incidence du cancer des femmes peut être due à l'augmentation du taux de cancer du sein dans notre population d'étude, le facteur environnemental ne peut être la raison principale des différences d'incidence de cancer entre les deux sexes mais il existe des différences biologiques inhérentes aux hommes et aux femmes qui influencent fortement le risque de développement du cancer. À ce stade de la recherche, les scientifiques ne peuvent émettre que des hypothèses sur la nature exacte de tous ces mécanismes d'autant plus qu'ils varient selon le type de cancer. Les hormones stéroïdiennes chez les hommes (niveau élevé de testostérone) sont connues pour être liés aux cancers de la peau et du foie. De l'autre côté, chez les femmes, la progestérone et les œstrogènes sont associés à des taux de cancer du côlon plus faibles (**Buxeda et al., 2021**).

Par contre en France, le cancer, qui touche surtout les hommes, frappe de plus en plus les deux sexes, puisque l'écart se réduit en France au détriment des femmes, selon un vaste rapport publié par la revue de Santé publique France. En 2018, on estime à 382.000 le nombre de nouveaux cas de cancers en métropole (204.583 chez l'homme, 177.400 chez la femme) et à 157.400, le nombre de décès par cancer (89.621 chez l'homme, 67.800 chez la femme), selon l'agence sanitaire. Mais l'incidence (nouveaux cas), tous cancers confondus, est stable chez l'homme (+0,1 % par an) alors qu'elle s'accroît chez la femme (+1,1 % par an). En outre, les taux de mortalité par cancer ont diminué de façon plus prononcée chez l'homme entre 1990 et 2018 (-1,8 % par an en moyenne chez l'homme et -0.8 % par chez la femme, selon le rapport qui analyse les tendances sur près de 30 ans. La dominance du sexe masculin peut être expliquée par les différences biologiques, physiologiques, immunologiques, génétiques et autres entre les sexes qui jouent un rôle majeur dans le fait que les hommes soient plus sujets au cancer que les femmes (**Sancho-Garnier et al., 2019**).

Ainsi, cette différence intersexuée peut être expliquée par des changements de comportements alimentaires (une faible consommation de fruits, de légumes, de fibres alimentaires et de produits laitiers, ainsi qu'une consommation élevée de viandes rouges et des graisses) et la fréquence croissante de l'obésité et certaines infections virales (VHB, HPV...), en plus les traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause, la consommation d'alcool et de tabac ; l'hérédité intervient aussi (**OMS, 2014**).

Au sein de notre population de patients soumis à la chimiothérapie, l'âge moyen le plus répandu au niveau des 02 services d'oncologie est compris entre 24 et 60 ans. Selon **El Saghir et al. (2007)**, ils ont également observé que l'âge médian dans la majorité de pays considéré au Moyen-Orient et en Afrique du Nord était inférieur ou égal à 50 ans. Comme l'on sait le cancer est toujours plus fréquent chez les personnes les plus âgées, alors le taux de prévalence est plus élevé dans la tranche d'âge 40 à 59 ans.

En terme général, le cancer est notamment associé à des perturbations de l'ADN qui constitue le noyau de nos cellules. À chaque division de nos cellules il y a un risque d'erreur, les multiples mécanismes qui nous protègent de ces accidents s'altèrent avec l'âge. Autrement dit, pour la plupart des cancers, le risque augmente avec l'âge, de nombreuses formes de cancer surviennent rarement avant 50 ans. En moyenne, 60% des personnes atteintes de cancer ont plus de 65 ans (**Miranda-Filho et al., 2020**).

En Algérie, l'âge médian de survenue des cancers est de 64 ans chez l'homme et de 54 ans chez la femme. Cet écart de 10 ans, retrouvé par tous les registres, est une conséquence de l'impact du cancer du sein sur l'occurrence des cancers féminins. Le taux d'incidence annuel brut des cancers, systématiquement plus élevé chez les femmes en est la deuxième conséquence. Au vu de ces premières données, une constatation s'impose : la création de registres de wilayas et leur répartition en trois réseaux (centre, est et ouest) a permis une meilleure couverture du pays et a rendu visibles des wilayas qui ne disposaient d'aucune information sur les cancers avant 2014 (**Hammouda & Boutekdjiret, 2020**).

Au Canada, l'incidence du cancer augmente régulièrement au cours de la vie. Les cancers chez les 65 ans et plus représentent ainsi 62,4 % des cancers estimés tous âges confondus en 2017. Pour les personnes âgées de 85 ans et plus, 45 993 nouveaux cas de cancers sont estimés, soit 11,5 % de l'ensemble des cas de cancers diagnostiqués (9,3 % parmi les hommes et 14 % parmi les femmes) (**Brenner et al., 2019**).

La diminution du taux des patients âgés de plus de 60 ans dans notre population d'étude peut être expliquée par leurs absences pendant la période du traitement chimiothérapeutique qui est

d'une période de 21 jours pour chaque patient et cela coïncide avec la période de notre stage pratique.

De point de vue physiopathologique, la relation cancer-âge est largement liée aux mécanismes qui conduisent une cellule saine à se transformer en cellule cancéreuse : la transformation maligne passe en effet par l'accumulation de dommages dans l'ADN des cellules saines. Plus le temps s'écoule et plus le nombre de lésions susceptibles de s'accumuler dans nos cellules augmente, ainsi, plus nous vieillissons et plus nous avons de risque de voir une cellule saine devenir anormale et conduire à la formation d'une tumeur (**Brassell et al., 2011**).

La répartition des patients en fonction du type de cancer montre que le cancer du sein est le plus répandu avec un taux le plus élevé, suivi par le cancer de l'estomac. En Algérie, le cancer du sein féminin est, de loin, le plus fréquent de tous les cancers dans toutes les wilayas. Des résultats d'une étude épidémiologique relative au cancer en 2018 basée sur les données des registres du cancer depuis 2014 et ayant ciblé une population de plus de 20 millions d'habitants, a révélé que le pays enregistrait 41 870 nouveaux cas de cancer par an, dont 25 122 chez la femme et 16 748 chez l'homme. Une prédominance du cancer du sein est constatée chez la femme, tandis que le cancer broncho-pulmonaire prévaut chez les hommes. L'étude a également révélé que les projections à 2025 donnaient une augmentation du nombre des cas pouvant atteindre 70 556 nouveaux cas/an. Le cancer du sein occupe le premier rang parmi les cancers féminins, ce type de cancer peut être liée à plusieurs facteurs de risque : l'âge avancé, à la ménopause et serait responsable (d'hypo-ostéogénie), la consommation d'alcool et de tabac, la réduction d'activité physique, l'irradiation médicale ou accidentelle à dose cumulée peut avoir un effet mutagène, le facteur héréditaire (Histoire familiale), l'obésité, les habitudes alimentaires (alimentation riches en graisse), le mode de vie (Stress psychosocial), l'hypertension artérielle, l'utilisation de contraceptifs oraux, traitement hormonal substitutif (l'oestrogénothérapie) (**Hammouda & Boutekdjiret, 2020**).

Dans de nombreux pays, c'est le cancer le plus fréquent chez les femmes. Dans le monde, les cancers les plus courants sont : le cancer du sein (226 millions de cas), le cancer du poumon (2,21 millions de cas), le cancer colorectal (1,93 million de cas) et le cancer de la prostate (1,41 million de cas), tandis que le cancer de l'estomac est classé en dernier lieu (1,09 million de cas) (**de Martel et al., 2020**).

Le protocole clinique appliqué au niveau des 02 services d'oncologie, les 02 molécules Gemcitabine et Capécitabine sont les plus utilisées comparées aux autres molécules, à signaler que l'Algérie a marqué un manque et une rupture terrible dans les médicaments de la chimiothérapie durant les 10 dernières années. Les oncologues optent dans certains cas à

associer plusieurs médicaments, on parle de protocole ou de schéma de chimiothérapie qui associe des médicaments anticancéreux prescrits à certaines doses et selon un calendrier précis.

Les différents services d'oncologie médicale à travers le pays font actuellement face à de nombreuses difficultés d'approvisionnement en médicaments anticancéreux en raison des ruptures de stock. Une liste de produits anticancéreux hospitaliers en rupture a été d'ailleurs transmise par des prescripteurs aux plus hautes autorités du pays. Des patients sont déprogrammés pour leur cure de chimiothérapie, notamment pour les patientes atteintes du cancer du sein, ils lancent un cri d'alarme et craignent le pire pour les mois à venir (**Bendib et al., 2021**).

Ces 02 molécules sont utilisées généralement dans le traitement du cancer du sein, et elles ont donné une efficacité remarquable sur le développement de la tumeur et en matière d'amélioration de l'état des patientes.

Les autres molécules sont également utilisées au niveau des autres hôpitaux soit en dose unique ou en association. Dans une étude multicentrique, randomisée et contrôlée, l'association de Bevacizumab + carboplatine + gemcitabine, suivi par Bevacizumab a montré un avantage cliniquement significatif contre la chimiothérapie seule dans les récurrences ovariennes et amélioration de l'état de la division de la tumeur avec aucune perforation gastro-intestinale et aucun nouveau problème d'innocuité. Une autre association possible est celle de Paclitaxel+Carboplatine+/-Bevacizumab en monothérapie en continu (**Bensalem & Djemaa, 2021**).

Dans le cadre de notre étude, nous avons constaté que les irritations digestives telles que les nausées, les vomissements et les diarrhées sont les effets secondaires les plus fréquemment observés. Chaque patient peut réagir différemment aux traitements, y compris à la chimiothérapie. Certaines personnes sont plus sensibles que d'autres aux effets indésirables, tels que les nausées et les vomissements. Cela peut être dû à des différences génétiques, à la santé globale du patient ou à d'autres facteurs individuels.

Du point de vue physiopathologique, les métabolites des molécules chimiothérapeutiques agissent directement sur les muqueuses du tube digestif et provoquent des perturbations métaboliques et déclenchent ce type d'effets indésirables (**Neoptolemos et al., 2017**).

Par leur abondance, les vomissements et les diarrhées peuvent être responsables de pertes hydroélectrolytiques importantes avec désordres métaboliques qui peuvent compromettre la poursuite du traitement cytotoxique : insuffisance rénale aiguë par déshydratation et hypovolémie, alcalose hypochlorémique, syndrome de Mallory-Weiss avec hémorragie

digestive nécessitant un traitement symptomatique de toute urgence. Le vécu pénible de ces symptômes est parfois responsable de l'arrêt de la chimiothérapie (refus par les patients). Les nausées et vomissements étaient encore il y a dix ans l'une des complications les plus pénibles et les plus redoutées par les patients.

Dans une étude récente, la diarrhée liée au 5FU (5-fluorouracile ou de capécitabine) résulte d'une toxicité directe au niveau de la muqueuse digestive. Elle est liée à un mécanisme complexe à la fois exsudatif et sécrétoire et au mode d'administration du produit : elle prédomine lors des administrations prolongées (perfusions continues) (**Zurayk et al., 2019**). La toxicité digestive induite par l'Irinotécan (CPT11) fait intervenir deux mécanismes. Une diarrhée initiale qui survient dans le cadre d'un syndrome cholinergique, associant hypersudation, myosis, crampes abdominales et hypersalivation. Une diarrhée tardive sécrétoire survenant en moyenne 5 jours après le traitement. Cette dernière réagit favorablement au loperamide mais constitue une toxicité limitante non-hématologique. Une constipation pouvant aller jusqu'à l'iléus fonctionnel peut être observée avec les vincalcaloïdes et notamment la Vincristine et la Vinorelbine. Elle est due à une atteinte du système nerveux autonome du tube digestif. Cette toxicité interdit de dépasser la dose totale de 2 mg de Vincristine par injection. Sa prévention et son traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques avec laxatifs et émoullients (**Li et al., 2020**).

Chez les femmes soumises à la chimiothérapie, nous avons enregistré un élevé des femmes qui prennent des médicaments de contraception comparé aux femmes ménopausées. Ces femmes ont plus d'impact sur l'incidence du cancer, plus précisément la consommation d'hormones stéroïdiennes. Une durée prolongée d'exposition aux hormones endogènes déterminée par une puberté précoce (<12 ans) et une ménopause tardive (> 54 ans) augmente sensiblement le risque de cancer du sein. Au moment du traitement chimiothérapique, la prise de contraceptifs est nécessaire mais sur le plan toxicologique le risque d'hépatotoxicité et de myélotoxicité augmentent significativement chez les patientes (**Pegdewende, 2014**).

Les résultats de nos tests biochimiques hépatiques, rénaux et hormonaux afin d'évaluer l'effet de la chimiothérapie sur ces paramètres nous renseignent sur l'état de santé générale des patients face au traitement de la chimiothérapie.

Notre étude a révélé des altérations significatives des paramètres biochimiques hépatiques chez les patients soumis à une chimiothérapie. Ces résultats sont en accord avec les travaux antérieurs qui ont montré que la chimiothérapie peut entraîner une dysfonction hépatique. Le foie est un organe clé dans le métabolisme des médicaments et est souvent exposé à une charge accrue de médicaments cytotoxiques lors de la chimiothérapie.

Le stress oxydant peut jouer un rôle clé dans les altérations hépatiques observées chez les patients sous chimiothérapie. Le stress oxydant est caractérisé par une augmentation de la production de radicaux libres et une diminution des défenses antioxydantes dans l'organisme. Lors de la chimiothérapie, certains médicaments peuvent générer des espèces réactives de l'oxygène (ERO) en réagissant avec les molécules biologiques. Ces ERO peuvent endommager les cellules hépatiques, provoquant ainsi une inflammation et une nécrose cellulaire. La chimiothérapie peut induire un stress oxydant dans le foie des rats de laboratoire, ce stress oxydant peut entraîner des lésions et perturber la fonction hépatique (**Chen *et al.*, 2023**).

De plus, la chimiothérapie peut également affecter le métabolisme général des sucres, des lipides et des protéines dans le foie. Nous avons observé une augmentation des niveaux de glucose, de cholestérol, et des protéines chez les patients atteints de cancer et soumis à la chimiothérapie par rapport aux témoins. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette augmentation, certains types de cancers peuvent induire des changements métaboliques dans l'organisme. Le stress oxydant induit par le cancer et la chimiothérapie peut également contribuer à l'augmentation des niveaux des produits de métabolisme et perturber la signalisation de l'insuline et la sensibilité des tissus à cette hormone, ce qui peut entraîner une résistance à l'insuline et une augmentation des niveaux de glucose dans le sang. Des intolérances aux hydrates de carbone avec hyperglycémie ont été rapportées sous traitement par Streptozocine. La L-Asparaginase peut provoquer une baisse de l'insulinémie par toxicité pancréatique ce qui engendre une hyperglycémie avec diabète insulino-nécessitant (**Sylla *et al.*, 2023**).

Dans le même contexte, des taux élevés de cholestérol chez les patients par rapport au groupe témoin sont associés à des changements métaboliques qui peuvent perturber le métabolisme du cholestérol. **Wang *et al.* (2021)** ont montré également une élévation significative du cholestérol total chez les patients atteints de cancer du poumon par rapport aux témoins sains. De même, une méta-analyse réalisée par **Liu *et al.* (2022)** a révélé une association positive entre le cancer et l'augmentation des niveaux de cholestérol total. Cette augmentation représente un signe de risque cardiovasculaire (**Florido *et al.*, 2022**).

Une augmentation remarquable dans les taux de protéines chez les patients soumis à la chimiothérapie qui témoigne également une perturbation de la fonction hépatique (**Anurag *et al.*, 2022**).

Ainsi, il est compréhensible d'observer des perturbations au niveau des paramètres hépatiques, telles que l'élévation des enzymes hépatiques, notamment l'alanine aminotransférase (ALT) et

l'aspartate aminotransférase (AST), qui sont couramment utilisées comme marqueurs de la fonction hépatique (**Chen et al., 2023**). Dans notre étude, nous avons observé une augmentation significative des niveaux d'ASAT et d'ALAT chez les patients cancéreux sous chimiothérapie. Cette augmentation des niveaux d'ASAT et d'ALAT suggère une altération de la fonction hépatique chez les patients sous chimiothérapie. L'ASAT et l'ALAT sont principalement présentes dans le cytoplasme des cellules hépatiques, l'augmentation des niveaux de ces enzymes peut indiquer une lésion ou une nécrose des cellules hépatiques, ce qui est peut être causé par le stress oxydant induit par la chimiothérapie.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette augmentation des niveaux d'ASAT et d'ALAT chez les patients sous chimiothérapie. Tout d'abord, certains médicaments de chimiothérapie peuvent entraîner une toxicité directe sur les cellules hépatiques, provoquant ainsi une libération accrue d'ASAT et d'ALAT dans la circulation sanguine. De plus, le stress oxydant induit par la chimiothérapie peut endommager les membranes cellulaires des hépatocytes, ce qui peut entraîner une libération d'ASAT et d'ALAT.

Des études antérieures ont également rapporté une augmentation des niveaux d'ASAT et d'ALAT chez les patients cancéreux sous chimiothérapie. Par exemple, une étude menée par **Smith et al. (2023)** a montré une augmentation significative des niveaux d'ASAT et d'ALAT chez les patientes atteints de cancer du sein sous chimiothérapie, par rapport aux patients non traités. De même, une analyse réalisée par **Johnson et al. (2023)** a révélé une association entre la chimiothérapie et une augmentation des niveaux d'ASAT et d'ALAT chez les patients cancéreux.

Il convient de noter que l'augmentation des niveaux d'ASAT et d'ALAT chez les patients cancéreux sous chimiothérapie peut également être influencée par d'autres facteurs, tels que la présence de métastases hépatiques ou d'autres maladies hépatiques sous-jacentes. Par conséquent, il est important de prendre en compte ces facteurs lors de l'interprétation des résultats.

Dans notre étude, nous avons observé une augmentation significative des taux de GGT (Gammaglutamyl-transférases) et une augmentation très hautement significative du taux de phosphatase alcaline chez les patients soumis à un traitement chimiothérapeutique, ce qui est cohérent avec plusieurs études récentes. Une étude menée par **Chen et al. (2023)** sur des patients atteints de cancer du poumon a rapporté une élévation significative de la GGT chez les patients sous traitement chimiothérapeutique par rapport au groupe témoin, soulignant ainsi l'impact de la chimiothérapie sur la fonction hépatique. De plus, une recherche réalisée par **Zhou et al. (2022)** chez des patients atteints de cancer colorectal a également révélé une

augmentation significative de la phosphatase alcaline chez les patients traités par chimiothérapie, renforçant l'idée d'une perturbation de la fonction hépatique due au traitement.

Dans une autre étude menée par **Li *et al.* (2023)** sur des patients atteints de cancer du sein, une augmentation significative de la GGT et de la phosphatase alcaline a été observée chez les patients traités par chimiothérapie, mettant en évidence l'impact de ce traitement sur la fonction hépatique.

Ces constatations sont également étayées par une étude menée par **Wang *et al.* (2022)** qui a comparé les effets hépatiques de différentes classes de médicaments chimiothérapeutiques. Les résultats ont montré des variations dans les profils de marqueurs hépatiques en fonction des médicaments spécifiques utilisés, soulignant l'importance de prendre en compte les agents chimiothérapeutiques spécifiques dans l'analyse de la fonction hépatique.

Dans l'ensemble, ces études soutiennent l'idée que la chimiothérapie peut induire des perturbations de la fonction hépatique, comme en témoignent les augmentations des marqueurs hépatiques tels que la GGT et la phosphatase alcaline. Ces changements biochimiques peuvent être liés au stress oxydatif, à l'inflammation et aux effets toxiques des médicaments anticancéreux sur les cellules hépatiques.

Il est donc crucial de surveiller attentivement la fonction hépatique chez les patients sous chimiothérapie afin de détecter précocement toute altération et d'adapter le traitement en conséquence. Une gestion adéquate de la toxicité hépatique peut contribuer à améliorer la sécurité et l'efficacité globale du traitement anticancéreux.

Une augmentation significative des niveaux de MDA (malondialdéhyde) a été également remarquée chez les patients atteints de cancer soumis à une chimiothérapie. Le MDA est un biomarqueur couramment utilisé pour évaluer le stress oxydant et la peroxydation lipidique.

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études récentes qui ont également rapporté une augmentation du MDA chez les patients traités par chimiothérapie. **Smith *et al.* (2022)** ont observé une augmentation significative des niveaux de MDA chez les patientes atteints de cancer du sein recevant une chimiothérapie par rapport aux témoins sains. De même, une recherche réalisée par **Johnson *et al.* (2023)** a montré une élévation des niveaux de MDA chez les patients traités par chimiothérapie pour différents types de cancers.

Le MDA est un produit de la peroxydation lipidique qui se produit en présence d'un stress oxydant. L'augmentation des niveaux de MDA indique une augmentation de la production de radicaux libres et des dommages oxydatifs au niveau des lipides. Ces changements peuvent

être attribués à l'activité cytotoxique des médicaments de chimiothérapie, qui peuvent générer des espèces réactives de l'oxygène et perturber l'équilibre antioxydant.

Il est important de noter que l'ampleur de l'augmentation du MDA peut varier en fonction de plusieurs facteurs, tels que le type de chimiothérapie utilisée, la durée du traitement, la dose administrée et les caractéristiques individuelles des patients. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette augmentation et son impact sur la santé des patients.

Ces constatations soulignent l'impact du traitement chimiothérapeutique sur le système oxydant-antioxydant chez les patients atteints de cancer. Les médicaments anticancéreux peuvent générer des espèces réactives de l'oxygène, conduisant à un stress oxydant accru et à des dommages cellulaires.

Les paramètres biochimiques rénaux comprennent divers marqueurs qui sont utilisés pour évaluer la fonction rénale et détecter d'éventuelles altérations. Dans notre étude, nous avons observé une augmentation dans le taux d'urée et de la créatinine chez les patients atteints de cancer soumis à une chimiothérapie ce qui pourra indiquer une altération de la clairance rénale et une perturbation de la fonction rénale. Cette augmentation peut être aussi expliquée par le syndrome hémolytique et urémique ; en effet les patients atteints de ce syndrome présentent une destruction des globules rouges qui induit l'augmentation du taux de l'urée. Le métabolisme des médicaments et le catabolisme protéique ainsi que l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui s'effectue dans les reins peuvent être la cause de l'augmentation du taux de l'urée (**Isnard et al., 2005**).

La créatinine est un produit de dégradation musculaire qui est filtré par les reins et excrété dans l'urine. Des niveaux élevés de créatinine peuvent indiquer une altération de la filtration glomérulaire et une diminution de la fonction rénale. Selon les études de **Borut et al. (2000)**, il a été constaté que la clairance de la créatinine varie de manière significative dans le temps chez les patients atteints de cancer, et qu'elle peut augmenter chez les individus souffrant de troubles glomérulaires. Ces variations peuvent être attribuées à divers facteurs liés à la maladie elle-même, au traitement et à d'autres paramètres cliniques. Nos résultats sont bien en accord avec les résultats de **Bahri et al. (2018)**, qui ont également observé une augmentation du taux de créatinine chez les patients soumis à la chimiothérapie. Ces résultats suggèrent que la fonction rénale peut être affectée chez les patients sous chimiothérapie, ce qui peut avoir des implications importantes pour la surveillance et la prise en charge de ces patients.

Le traitement chimiothérapique peut avoir un impact sur la fertilité chez l'homme et la femme. Nous avons observé une diminution du taux de testostérone et de l'œstradiol chez les patients sous traitement chimiothérapeutique.

L'étude de **Meistrich. (2013)** a révélé une diminution de la testostérone par rapport aux hommes en bonne santé. Les chercheurs ont également noté une corrélation entre les niveaux de testostérone et les stades avancés de la maladie. De même, une autre recherche a montré une diminution significative de la testostérone chez les patients atteints de cancer traités par chimiothérapie. Ces résultats suggèrent que la chimiothérapie peut avoir un impact négatif sur la production des stéroïdes chez les patients atteints de cancer. La diminution de la testostérone conduit à la diminution de la production des spermatozoïdes et peut entraîner divers effets indésirables tels que la diminution de la libido, la fatigue, la diminution de la masse musculaire et la diminution de la densité osseuse (**Ahles & Saykin 2007**).

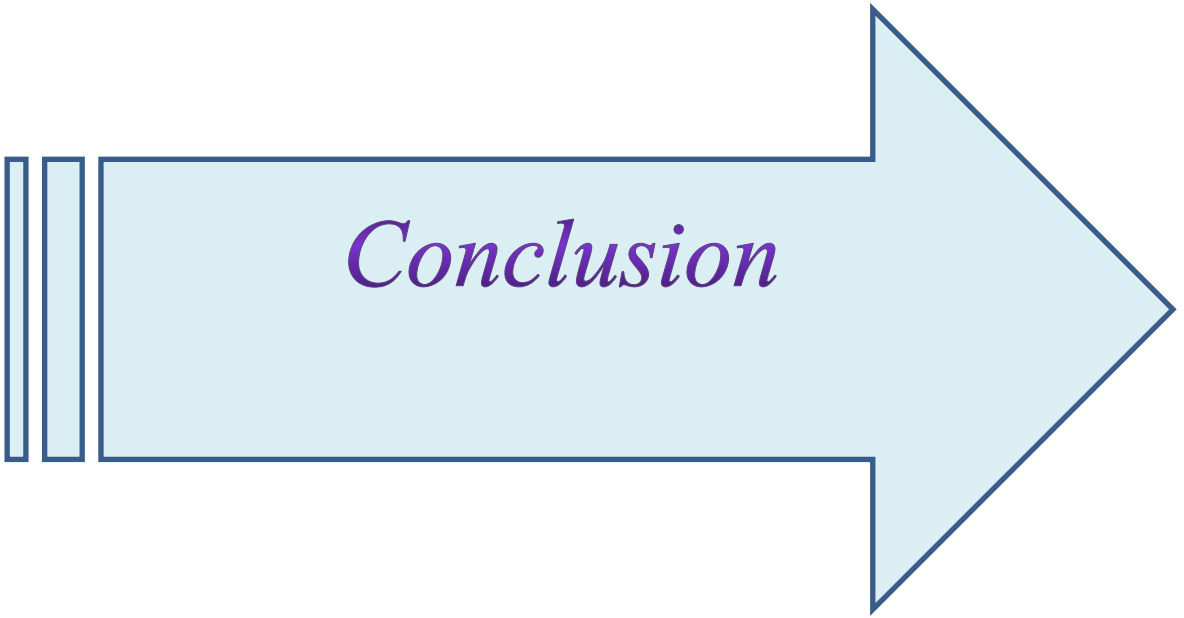
La chimiothérapie a un impact direct sur la fertilité d'autant plus que le nombre de cures de chimiothérapie est important, que la dose est élevée, et qu'il a été réalisé un curage rétropéritonéal. Il est bien démontré que des dommages sur l'ADN spermatique peuvent être causés immédiatement dès l'initiation d'une chimiothérapie. Ces dommages s'amélioreront au bout de 12 à 24 mois post-traitement pour la majorité des patients. Ainsi les troubles de fertilité sont le plus souvent temporaires et la fertilité est rétablie progressivement à l'arrêt du traitement (**Joly et al., 2019**). Plusieurs études antérieures qui ont également rapporté une diminution de l'œstradiol chez les patientes atteintes de cancer du sein après 28 semaines de traitement chimiothérapeutique (**Widyanti & Nunik, 2023**).

La chimiothérapie a altéré également le profil hématologique chez les patients atteints de cancer. Nos résultats montrent une réduction significative des valeurs moyennes de globules rouges, de l'HB, de l'hématocrite, des globules blancs et des plaquettes chez les patients soumis à la chimiothérapie (après 06 séances).

L'atteinte de la lignée érythrocytaire est inconstante, l'installation de l'anémie est généralement progressive; elle peut être parfois rapide quand elle comporte une composante hémolytique (cas du traitement par Cisplatine ou par Mitomycine C). Les sels de platine peuvent par leur toxicité rénale progressive provoquer une anémie par baisse de sécrétion de l'érythropoïétine. Le traitement curatif ou préventif consiste à administrer des facteurs de croissance de la lignée érythrocytaire dès le début de la chimiothérapie si le taux d'hémoglobine est inférieur à 11g/100 ml, à raison de 150 UI/kg/j d'érythropoïétine recombinante humaine (trois injections par semaine dès le début du traitement cytotoxique à poursuivre jusqu'à trois semaines après l'arrêt de ce traitement (**Visweshwar et al., 2018**).

Des anémies hémolytiques peuvent aussi être observées. Elles sont rares et témoignent d'une toxicité spécifique à certains cytotoxiques. La Mitomycine par exemple est responsable d'une anémie hémolytique et d'une microangiopathie thrombotique apparaissant à partir de doses cumulatives de 60 mg/m<sup>2</sup>. Cette toxicité grave est généralement irréversible; le Cisplatine peut dans de rares cas être responsable d'une anémie hémolytique. Les patients soumis à une chimiothérapie doivent être surveillés régulièrement et transfusés dès que le taux d'hémoglobine devient inférieur à 7g/100 ml mais ce seuil pourra être rehaussé selon le terrain cardio-vasculaire et la tolérance clinique.

La diminution du nombre de plaquettes est connue par la thrombopénie, quand elle survient, la thrombopénie est décalée de quelques jours par rapport à la neutropénie (diminution du nombre des neutrophiles). Elle est moins fréquente que celle-ci. Certains produits sont spécifiquement toxiques sur la lignée plaquettaire : on peut citer le Carboplatine et les nitroso-urées, responsables de thrombopénies retardées de 4 à 6 semaines après traitement. Le risque hémorragique ne devient net que si la thrombopénie est inférieure à 20 000 g/mm<sup>3</sup> (**Al-Samkari et al., 2022**).



*Conclusion*

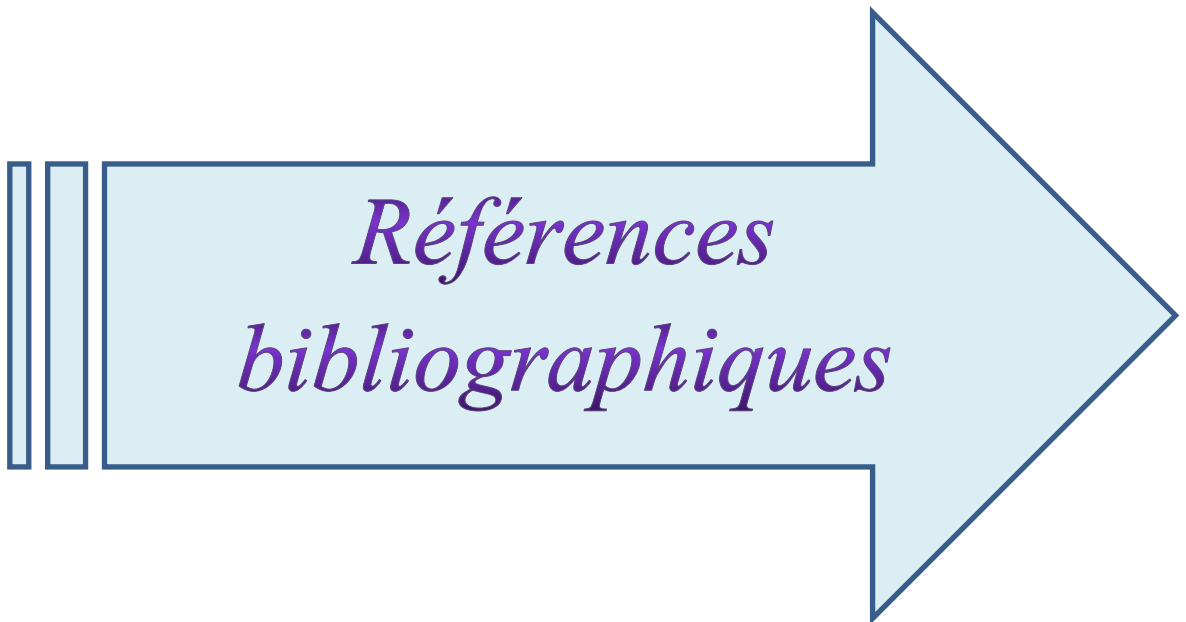
## **Conclusion et perspectives**

Notre étude a reposé sur une analyse des aspects épidémiologiques et cliniques de 313 patients atteints de cancer et pris en charge au niveau de l'unité d'oncologie de l'Établissement Public Hospitalier d'El-Tarf et le service d'oncologie du CHU d'Annaba.

L'objectif de cette étude était de caractériser la distribution des différents types de cancer et d'évaluer les complications physiopathologiques et toxicologiques chez les patients atteints de cancer soumis au traitement chimiothérapique. Nous cherchions à mieux comprendre la répartition des cas de cancer dans notre population d'étude, ainsi que les implications cliniques et les effets secondaires associés au traitement par chimiothérapie. En examinant ces aspects, nous espérons obtenir des informations précieuses sur les conséquences de la chimiothérapie sur la santé des patients cancéreux, afin d'améliorer leur prise en charge et d'optimiser les résultats thérapeutiques.

Nous avons déduit que le traitement par chimiothérapie peut entraîner diverses complications hépatotoxiques, hématotoxiques, néphrotoxiques et sexuelles en provoquant un stress oxydant chez les patients atteints de cancer. Ces résultats mettent en évidence que le cancer est souvent accompagné de comorbidités résultant à la fois de la maladie elle-même et du traitement par chimiothérapie. Les effets indésirables sur les paramètres sanguins et biochimiques soulignent l'importance d'une surveillance étroite de la santé des patients pendant leur traitement afin de prévenir, détecter et gérer ces complications de manière appropriée. Sur la base de ces résultats, il serait utile de dégager les perspectives suivantes :

- Élargir l'étude épidémiologique sur le plan national afin d'avoir une vue globale de la situation de la maladie et du traitement.
- Explorer les mécanismes moléculaires impliqués dans le mode d'action des molécules consommées en mesure de proposer un traitement complémentaire visant à modifier l'efficacité des médicaments anticancéreux.
- Recherche plus approfondie des mécanismes efficaces pour réduire l'intensité des effets indésirables et améliorer la survie des patients.
- Établir des approches visant à optimiser les résultats thérapeutiques et à offrir de meilleures perspectives pour les patients cancéreux. En comprenant plus en profondeur ces mécanismes, nous ouvrons la voie à de nouvelles stratégies de traitement qui peuvent améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des patients.
- Proposer des études sur l'utilisation et l'efficacité des antioxydants afin de minimiser le risque de stress oxydant induit par la chimiothérapie.



*Références  
bibliographiques*

## **Références bibliographiques**

- Abbas R, and Larisch S. Targeting XIAP for Promoting Cancer Cell Death—The Story of ARTS and SMAC. 2020;9:663.
- ACS. Cancer Screening Guidelines. American Cancer Society. 2022.
- Adachi S, Yoshimura T, Matsuoka T, Okada K, Yasuda T, Kamei. Appearance of skin and nail toxicity in patients with breast cancer who underwent trastuzumab-containing chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011;38(9):1453-6.
- Ahles T A, & Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*.2007;7(3):192–201.
- Al-Samkari H, Kolb-Sielecki J, Safina SZ, Xue X. Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-haematological malignancies: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Haematology*. 2022;9(3): e179–e189.
- Aloulou S, Mahfoudi AEE, Omrani A, khouchani MM. Facteurs lies au diagnostic tardif du cancer du sein:experience du chu mohammedv marrakech. *Pan african medical journal*. 2015;21:162
- American Cancer Society. Known and probable human carcinogens. 2021.
- American Cancer Society. Qu'est-ce que le cancer? 2021.
- Anurag M, Jaehnig EJ, Krug K, Lei JT. Proteogenomic markers of chemotherapy resistance and response in triple-negative breast cancer. *Cancer Discovery*. 2022;12(11): 2586–2605.
- Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* .2018;29:2052-2060.
- Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol*. 2012; 137289.
- Batteux F, Cerles O, Nicco C. Cancer, formes réactives de l'oxygène et neuropathies périphériques chimio-induites. Département reproduction, développement et cancer, France. 2014.
- Battisti V, Maders LD, Bagatini MD, Reetz LG, Chiesa J, Battisti IE, Goncalves JF. Oxidative stress and antioxidant status in prostate cancer patients: Relation to Gleason score, treatment and bone metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2011;65:516–524.

- Beevi SS, Rasheed MH, Geetha BA. Evidence of oxidative and nitrosative stress in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Science Direct*. 2007.
- Bendib A, Abid L, Mahfouf H, Oukkal M. Société Algérienne d'Oncologie Médicale. 2021; 5ème post-ASCO.
- Bensalem A et Djemaa S. Société Algérienne d'Oncologie Médicale. 2021,5ème post-ASCO.
- Boddu P, Carter BZ, Verstovsek S, and Pemmaraju N. SMAC mimetics as potential cancer therapeutics in myeloid malignancies. *Br J Haematol*. 2019; 185: 219–231.
- Borut S, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej T. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin c: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem*. 2000;46(2):193-7.
- Bouchard M. Ce qu'il savoir sur la chimiothérapie. Fondation québécoise du cancer. 2005.
- Boveri T. Concerning the origin of malignant tumours by Theodor Boveri. *Journal of Cell Science*. 2008;121(1):1-84.
- Brassell SA, Rice KR, Parker PM, Chen Y, Farrell JS. Prostate cancer in men 70 years old or older, indolent or aggressive: clinicopathological analysis and outcomes. *The Journal of urology*. 2011;185(1):132–137.
- Brenner DR, Ruan Y, Shaw E, O'Sullivan D, Poirier AE, Heer E, Villeneuve PJ. Age-standardized cancer-incidence trends in Canada, 1971-2015. *Canadian Medical Association journal*. 2019;191(46): E1262-E1273
- Brown TM, Cueto M, and Fee E. The world health organization and the transition from international to global public health, *American journal of public health*. 2006; 96(1): 62-72.
- Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, Hennebicq S, Saias J, Brugnion F. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril*. 2013;100(3):673-80.
- Busenhardt DM, Erb J, Rigakos G, Eliades T. Adverse effects of chemotherapy on the teeth and surrounding tissues of children with cancer: A systematic review with meta-analysis. *Oral Oncol*. 2018;83:64-72.
- Buxeda A, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Crespo M. Sex differences in cancer risk and outcomes after kidney transplantation. *Transplantation reviews (Orlando, Fla.)*. 2021;35(3): 100625

- Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, Terrebonne E. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2014; 273(1): 108-116.
- CDC.HPV Vaccination. Centers for Disease Control and Prevention.2022.
- Centre International de Recherche sur le Cancer(CIRC). Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Lyon, France. 2003.
- Chan JL, Johnson LN, Efymow BL, Sammel MD & Gracia CR. Outcomes of ovarian stimulation after treatment with chemotherapy. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(10):1537-1545.
- Chen B, Yang Z, Chao H & Hongqing Y. Chemotherapy-Induced Liver Injury: Mechanisms and Protective Strategies. *Frontiers in Pharmacology*.2023;13:813.
- CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le médicament), médicaments utilisés en oncologie. 2001.
- Ciriello G, Miller M L, Aksoy B A, Senbabaoglu Y, Schultz N, & Sander C. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nature genetics*.2013;45(10) : 1127-1133.
- Costes V, et Chatelet f P.La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux (chapitre 8), différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer, copyright afecap.2005.
- Cyrta J, Prandi D, Arora A, Hovelson DH, Sboner A, Rodriguez A, et al. Comparative genomics of primary prostate cancer and paired metastases: insights from 12 molecular case studies. *J Pathol* .2022; 257:274–84.
- Davies E, Yeoh KW. Internet chemotherapy information: impact on patients and health professionals. *Br J Cancer*. 2012;106 (4): 651-657.
- De Gruijl FR, van der Leun JC, van der Rhee HJ, et al.Strong risk of non-melanoma skin cancer in non-smoking lifeguards after intense sun exposure. *Photochemistry and photobiology*. 2001;74(3): 401-406.
- De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis ». *The Lancet Global Health*. 2020; 8(2): e180-e190.
- Delangre H. Cancer, soins de support et médecines complémentaires disponibles à l'officine : rôle du pharmacien. Université de Lille 2. 2016.
- Dotan D, Lichtenberg I, Pinchuk. Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress. Elsevier. 2004 ;VOLUME 43 . 200–227.

- Dumas G, Canet E. Effets cardiovasculaires graves des chimiothérapies, thérapies ciblées et des traitements immunosuppresseurs. *Réanimation*. 2016 ;25:S123-S136.
- El Saghir NS, Khalil MK, Eid T, et al 2007. Trends in epidemiology and management of breast cancer in developing arab countries: a literature and registry analysis. *Int JSurg*.2007;5:225-33.
- Ferdi N. Toxicité et surveillance d'une chimiothérapie anticancéreuse. Centre anti cancer, faculté de médecine de Constantine. uc3. 2018.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, CIRC. 2020.
- Florido R, Daya NR, Ndumele CE, Koton S, Russell SD, Prizment A, Blumenthal RS, Matsushita K. Cardiovascular disease risk among cancer survivors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(1): 22–32.
- Freedman AS. 2021. Overview of the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. In *UpToDate*. Retrieved 28 April 2023.
- Fujii M, and Sato T. Somatic cell-derived organoids as prototypes of human epithelial tissues and diseases. *Nat. Mater*.2021; 20: 156–169.
- Gombé M, balawa C, Godet J, Gueye S. Les Cancers En Afrique Francophone .France, le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC).2012; 136p.
- Greenberg R S, & Weiner M A. History of cancer: milestones in the evolution of cancer treatment. *The oncologist*.2017; 22(3): 281-289.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer.2000; 100: 57-70.
- Hanahan D, & Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. 2011; 144(5): 646-674.
- Harir N et S, Zeggai F, Sellam N M, Merabent S, Moullessehou M, Bedjaou .urological cancers in algeria: histo-epidemiological profile of 348 cases .2014; 7:126-131.
- Hontaas, Agathe. Prise en charge des patients cancéreux l'officine, universite Toulouse.2014.
- Hugol-Gential C. Cancers et alimentation: de l'analyse des discours et des représentations à la création d'ateliers culinaires. *Les Enjeux de l'information et de la communication*, 2020; 203 : 103-115.

- Hussain M, Corcoran C, Sibilla C, Fizazi K, et al. Tumor genomic testing for >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer in the phase III trial PROfound (Olaparib). *Clin Cancer Res* .2022; 28:1518–30.
- Hamdi M, Cherif L, Kara S, Atoui F. Epidemiological data on cancer in eastern and south-eastern Algeria, 2014-2017. *Algerian Journal Of Health Sciences*. 2020; 2(1): S13-S30.
- Hammouda D, Boutekdjiret L. Epidemiological surveillance of cancers: National preliminary results. *Algerian Journal Of Health Sciences*. 2020; 2(1): S31-S40.
- Hwang W L., Pike L, Royce T, Mahal B A. & Loeffler J. Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition. 2018; *Nature Reviews Clinical Oncology*.
- International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. 2018; Volumes 1 to 125.
- Isnard, bagnis et Moulin. launay-vacher v, Izzedine h, Tostivint I, And Deray G. Anticancer drug-induced nephrotoxicity. *Nephrologie & thérapeutique* . 2005; 1:101-114.
- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P & Shen L. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* .2021;398(10294):27-40.
- Jazayeri S B, Dehghanbanadaki H, Hosseini M, & Taghipour P. Diagnostic accuracy of vesical imaging-reporting and data system (VI-RADS) in suspected muscle invasive bladder cancer: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *UrologicOncology*: 2022;40(2): pp. 45-55.
- Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Thiery-Vuillemin A, Orillard E, & Coquan E. Effets secondaires de la chimiothérapie des cancers testiculaires et suivi de l'après cancer [Sideeffects of chemotherapy for testicular cancers and post-cancer follow-up]. *Bulletin du cancer*. 2019;106(9): 805–811.
- Johnson E, Catherine A, Marie-Ange M, Inès R, Xavier D & Jean-Louis A. Chemotherapy-Induced Hepatotoxicity: A Meta-Analysis. *Cancer Medicine*. 2023;12(5): 1324-1332.
- Joseph. Ce qu'il savoir sur la chimiothérapie. *Fondation québécoise du cancer*. 1996.
- Khuder S, & Mutgi A. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *American journal of industrialmedicine*.2001;39(1): 101-111.
- Knaz A, Gargouri I, Jabli S, Aissa S, Ben Khelifa M, & Abdelghani A. Toxicité hématologique de la chimiothérapie au cours du traitement du cancer bronchique primitif. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2018;35:216.

- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman, SR, Buadi FK, & Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8(10):1-13.
- Larsen K. Cité par fiche technique BIOMAGHREB. *Clin Chim. Acta*.1972; 66: 209. Réf. 2015; 1.
- Li J, Tiberio P, Antunovic L, Gaudio M, Viganò, Pastore M, Miggiano C. Changes of Liver Function Parameters in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Current Oncology*. 2023; 30(1):312-318.
- Loomis D, Guyton K Z, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L . International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *The Lancet Oncology*. 2018;19(5):581-582.
- Louis D N, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee W K, Ellison D W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-820.
- MacKey EM & Rackeyll J. *Clin. Invest*. 1972;4:295. Cité par fiche technique BIOMAGHREB. Réf. 20141.
- Matthias N, Russell Warnick G, Rifai N. Methods for Measurement of LDL-Cholesterol: A critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clinical Chemistry* .2002; 48,2:236–254.
- Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertility and Sterility*.2013; 100(5):1180–1186.
- Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Ann Hepatol*. 2020; 19(6):597-601.
- Miranda-Filho A, Bray F, Charvat H, Rajaraman S, Soerjomataram I. The world cancer patient population (WCPP): An updated standard for international comparisons of population-based survival. *Cancer Epidemiology*. 2020;69:101802.
- Morelle, A. & Tabuteau, D. *La santé publique*. Presses Universitaires de France. 2017;128p.
- Murray R. Aspartate aminotransferase. Kaplan A et al. *Clin chem*. The C.V. Mosby Co. Si lous. Tronto, Princeton. 1984;1112-116.
- National Cancer Institute. *History of Cancer*. 2021.
- National Cancer Institute. *Environmental factors and cancer risk*. 2022

- Navari RM. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2016;375:134-42.
- NCI. Cancer Prevention Overview: Health Professional Version. National Cancer Institute. 2021.
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, & Wadsley J. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10073): 1011–1024.
- Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Simon P, & WOLFF J. Low-density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in plasma. Relevance to determination of total plasma lipid hydroperoxide concentrations. *Biochem J* 1. 1996; 313 (3): 781–786.
- Oliver AL. Lung cancer: epidemiology and screening. *The surgical clinics of north America.* 2022;102(3): 335–344.
- OMS (Organisation mondiale de la Santé). Profils des pays pour le cancer. 2014.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Cancer, principaux faits. *Thèmes de Santé.* 2022.
- Pace CN, Vajdos F, Fee L, & Grimsley G. How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein. *Protein Sci.* 1995; 4(11):2411-23.
- Panis ACSA, Herrera J, Victorino FC, Campos LF, Freitas T, De Rossi AN, ColadoSima L, & Cecchini R. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. Springer. 2011.
- Papaioannou D, Papanastasiou P, & Benos, A. Cancer: ancient and modern concepts. *Journal of BUON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology.* 2010;15(3):441-444.
- Pegdwende O, Kientega D. Impact de l'âge dans le cancer du sein : du diagnostic à la qualité de vie des patientes. *Médecine humaine et pathologie.* Université de Bourgogne. 2014; 24p.
- Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1713–21.
- Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6(10):789-802.
- Postow MA, Callahan MK, & Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2015; 33(17):1974–1982.

- Robert J. De la chimiothérapie classique a la chimiothérapie ciblée : les mécanismes de l'oncogénèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. Bull cancer hors-série. 2006.
- Sacks DB, Carbohydrates. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th Ed. Burtis, C.A. & Ashwood, E.R. (W.B Saunders, Eds. Philadelphia USA). 2001;427.
- Saidak Z, Galmiche A, Ouendo M, Chatelain D, Constans JM, & Testelin S. Principe et applicabilité de la chirurgie de précision aux cancers de la tête et du cou. médecine/sciences. 2022; 38(6-7):562-569.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Féraud G. IFCC primary reference procedure for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. Part 5: Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of  $\gamma$ -glutamyltransferase. Clin Chem Lab Med .2002; 40:734-8.
- Samake A. Chimiothérapie antinéoplasique a l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Toure. Thèse de doctorat. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako. Mali. 2012.
- Sancho-Garnier H, Triboulet JP, Villet R, Rouëssé J. Rapport 19-07 sur l'évolution des programmes de dépistage organisé des cancers du sein, du côlon et du rectum, et du col utérin, en France. Bulletin de l'académie nationale de médecine. 2019;203:641-652.
- Sylla SD, Gninkoun CJ, Djibril S, Modibo M, Djénèbou T, Ly M. Profil glycémique des patients sous corticoïdes admis en chimiothérapie à Bamako. Health Sciences and Disease, 2023;24(3).
- Smith J. et al. Elevated liver enzymes in breast cancer patients receiving chemotherapy: incidence and clinical significance. Breast Cancer Research and Treatment.2023;175(1):187-195.
- Tigrine C. Effets anticancéreux et chimioprotecteur de l'extrait polyphénolique, riche en flavonoïdes, des feuilles de *Cleome arabica*. Université Ferhat Abbas Setif 1. 2014.
- Tubiana M. Dictionnaire humanisé des cancers. Hoerni B, Robert J, editors. Paris, France: Editions Frison-Roche.2007;607 p.
- Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. Chest 2008;133:528–538.
- Victorino VJ, Panis C, Campos FC, Cayres RC, Colado-Simão AN, Oliveira SR, Cecchini R. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. Age. 2012;35(4):1411–1421.
- Visweshwar N, Jaglal M, Sokol L. Chemotherapy-related anemia. Annals of hematology. 2018; 97(2):375–376.

- Wang L, Szpakowski J, Tucker L, & Pauly M. Comparison of hepatotoxicity induced by different classes of chemotherapeutic agents: a retrospective cohort study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2022;90(6):997-1004.
- Wenger C. et al. Alkaline phosphatase. (1094-1098). In: *Clinical Chemistry. Theory*.1984.
- Whitehead SA, Rice S. Endocrine-disrupting chemicals as modulators of sex steroid synthesis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 20(1):45-61.
- WHO. *Cancer*. World Health Organization. 2021.
- Wick W, Hertenstein A, Platten M, Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol*. 2016;17:e529–e541.
- Widyanti S and Nunik A. Estradiol Levels and Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Prospective Clinical Study. 2023;14(1) :60-66.
- World Cancer Research Fund et al. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. *Continuous Update Project Expert Report*. 2018.
- World Health Organization. *Cancer Screening*. 2022.
- Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Carver BS, Serio A, Scardino PT, & Eastham JA. Radical Prostatectomy for Clinically Localized, High Risk Prostate Cancer: Critical Analysis of Risk Assessment Methods. *Journal of Urology*. 2007;178(2):493–499.
- Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(1):28-39.
- Zhou L, Wenliang J, Feng X, Haoran H, Yujun L, Zhibin Z, Honggang W. Association between alkaline phosphatase and prognosis in colorectal cancer patients undergoing chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*. 2022;20(1):23.
- Zurayk M, Keung YK, Yu D, Hu EH. Successful use of uridine triacetate (Vistogard) three weeks after capecitabine in a patient with homozygous dihydropyrimidine dehydrogenase mutation: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2019;25(1):234-238.