

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou**  
**Faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques**  
**Département Biochimie-Microbiologie**



## **MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**

**En vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : SNV**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biochimie Appliquée**

### ***Thème***

**Impact de la chimiothérapie sur les paramètres hématologiques et biochimiques des patients atteints de leucémies aigües au niveau du service d'hématologie au CHU de Tizi-Ouzou.**

**Réalisé par :**

**M<sup>elle</sup> AZAOUN HANANE**

**M<sup>elle</sup> ARABI MOUNIA**

**Devant le jury composé de :**

**Soutenu le : 15/12/2021**

**Présidente M<sup>me</sup> ASMANI K.L.**

**MCA**

**UMMTO**

**Examineur M<sup>r</sup> LEFSIH K.**

**MCA**

**UMMTO**

**Promotrice Mme TALEB ep.AIT MENGUELLET K. MCA**

**UMMTO**

**Co-promotrice D<sup>r</sup> LAGA H.**

**ASSISTANTE EN HEMATOLOGIE**

**CHU.TO**

**Année universitaire : 2020/2021**

*Arrivées à la fin de la finalisation de notre mémoire, nous tenons tout d'abord, à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience pour accomplir ce modeste travail.*

*Nous remercions vivement notre promotrice **Mme TALEB ep.AIT MENGUELLET K.** pour l'honneur qu'elle nous a accordé d'accepter de nous encadrer et pour sa collaboration à la réalisation de notre travail.*

*Nous tenons à remercier les membres de jury, **M<sup>me</sup> ASMANI K.L.** et **M<sup>r</sup> LEFSIH K.** qui ont accepté de présider, évaluer et examiner notre travail, soyez assurés de notre profonde gratitude.*

*Nos vives reconnaissances s'adressent aussi à notre Co-promotrice **D<sup>r</sup> LAGA H.** assistante en hématologie au CHU de Tizi-Ouzou « Nedir Mohamed » d'avoir accepté de diriger notre travail, pour sa patience et son aide précieuse.*

*Nous souhaitons adresser nos sincères remerciements à **P<sup>r</sup> Allouda M.** la cheffe du service d'hématologie au CHU de Tizi-Ouzou « Nedir Mohamed » qui nous a permis de travailler au sein de son service.*

*Nous tenons aussi à remercier **D<sup>r</sup> DAHMANI D.** la responsable du laboratoire central de biochimie au CHU de Tizi-Ouzou, pour sa collaboration et son soutien lors de notre passage dans les différentes structures.*

*Nous tenons aussi à adresser toute notre gratitude à **M<sup>lle</sup> SIAD R.** résidente en biochimie au laboratoire central de biochimie au CHU de Tizi-Ouzou pour son aide et son soutien.*

*Nos remerciements vont également aux biologistes du service d'hématologie ; **LYNDA ; MOHAMED ; DALILA ; YAHIA ; NADIA** pour leurs chaleureux accueil et leurs aides qu'ils nous ont fourni ; notamment tous ceux qui ont mis à notre disposition leurs savoir-faire.*

# DÉDICACES

*Louange à DIEU le tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu ;  
Avec joie, fierté et honneur que je dédie ce modeste travail :*

- ❖ *À ma douce et tendre MÈRE ♥, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portes. Je te dédie ce modeste travail qui est l'exaucement de tes vœux tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très Haut, t'accorder santé, bonheur et longue vie ;*
- ❖ *À mon très cher PAPA♥, qui m'a énormément aidé et qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai pour toi. Que Dieu te garde, te comble de santé, et t'accorde longévité ;*
- ❖ *À mon MARI ABDENOUR♥, je ne remercierai jamais assez Dieu pour ta présence dans ma vie que je vois plus embellie depuis que tu y es. Tu as été une source continue d'encouragement et d'amour pendant toutes les phases de réalisation de ce travail et ton soutien a été sans égale ;*
- ❖ *À mon adorable frère ALI♥ et ma chère sœur ROUMAÏSSA ♥ ; que j'aime plus que tout au monde, Je vous souhaite santé, bonheur et réussite ;*
- ❖ *À ma chère tante TASSADIT♥ ; À la mémoire de ma tante MALIKA ♥ ;*
- ❖ *À ma sœur de cœur SOUMAYA ♥ tu es une cousine en or et j'ai de la chance de t'avoir dans ma vie je te souhaite tout le bonheur du monde ;*
- ❖ *À toute la famille AZAOUN et belle-famille SMAOUI ;*
- ❖ *À tous mes amis ♥ en particulier KAHINA, ANAÏS, LYDIA, IMEN ;*
- ❖ *À mon binôme MOUNIA.*

**HANANE**

# DÉDICACES

*En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, qui m'a donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés ;*

*Avec joie, fierté et honneur que je dédie ce modeste travail :*

❖ *À ma très chère maman ;*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les obstacles,*

❖ *À mon très cher père ;*

❖ *Celui qui a toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'accompagner. Que Dieu vous garde pour nous,*

❖ *À ma grande sœur LINA et mon adorable frère ANES qui m'ont soutenu souvent durant ces années d'études,*

❖ *À ma source d'espoir et de motivation, ma chère tante AICHA, je te souhaite que du bonheur, réussite et amour dans ta vie ;*

❖ *À BELAID qui m'a encouragé du loin, je te souhaite une longue vie pleine de bonheur, réussite et amour avec ma tante AICHA ;*

❖ *À toute la famille ARABI ;*

❖ *À mes amis en particulier DJOUDJA et TAKFA, puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite ;*

❖ *À mon binôme HANANE.*

**MOUNIA**

**Glossaire**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction ..... 01**

## **Partie bibliographique**

**Chapitre I. Généralités sur les leucémies aigües**

**I.1. Anatomie de la moelle osseuse ..... 03**

**I.2. Hématopoïèse ..... 03**

**I.3. Hémopathies malignes ..... 05**

I.3.1. Hémopathies myéloïdes ..... 06

I.3.2. Hémopathies lymphoïde ..... 06

**I.4. Définition de la leucémie aigüe ..... 07**

I.4.1. Propriétés des cellules leucémiques ..... 08

I.4.2. Définition de leucémie aigüe myéloïde ..... 08

I.4.3. Classification selon FAB et OMS ..... 09

I.4.4. Définition de leucémie aigüe lymphoïde ..... 10

I.4.5. Classification selon FAB et OMS ..... 10

**I.5. Les facteurs risques de leucémies aigües ..... 11**

I.5.1. Facteurs génétiques ..... 11

I.5.2. Facteurs environnementaux et professionnels ..... 11

**I.6. Symptomatologie ..... 13**

**I.7. Diagnostic ..... 14**

I.7.1. Examens biologique à visée diagnostique ..... 15

I.7.1.1. Formule de numération sanguine ..... 15

I.7.1.2. Frottis sanguin ..... 15

I.7.1.3. Myélogramme ..... 16

I.7.2. Les examens complémentaires permettant de typer et de classer les LA ..... 18

I.7.2.1. Étude cytochimique et cytoenzymatique.....	19
I.7.2.2. Immunophénotypage .....	20
I.7.2.3. Biopsie ostéomédullaire .....	21
I.7.3. Examens biologiques à visée pronostique.....	21
I.7.3.1. Cytogénétique.....	21
I.7.3.2. Biologie Moléculaire de leucémies aigüe .....	21
I.7.3.3. Bilans d’extension .....	21
I.7.3.3.1. Ponction lombaire .....	21
I.7.3.3.2. Étude du liquide céphalorachidien .....	22
I.7.3.3.3. Radiographie thoracique .....	22
I.7.3.3.4. Echographie abdominale .....	22
I.7.3.4. Bilans de retentissement.....	22
I.7.3.4.1. Bilan d’hémostase .....	22
I.7.3.4.2. Bilan biochimique .....	23
I.7.3.4.3. Bilan microbiologique.....	23
I.7.3.5. Autres examens possible .....	23
<b>Chapitre II. Traitements</b>	
<b>II.1. La chimiothérapie .....</b>	<b>24</b>
<b>II.2. Les différentes classes des anticancéreux dans les leucémies et leurs mécanismes d’actions .....</b>	<b>24</b>
<b>II.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques .....</b>	<b>27</b>
II.3.1. Leucémie aigüe lymphoïde .....	27
II.3.1.1. Nouvelles stratégies thérapeutiques .....	28
II.3.2. Leucémie aigüe myéloïde .....	29
<b>Chapitre III. Effets indésirables de la chimiothérapie</b>	
<b>III.1. Effets hématologiques.....</b>	<b>30</b>
III.1.1. Anémie.....	30
III.1.2. Thrombopénie.....	32
III.1.3. Neutropénie .....	32
III.1.4. Leucopénie.....	33

<b>III.2. Effets biochimiques.....</b>	<b>33</b>
III.2.1. Lactate déshydrogénase .....	33
III.2.2. Le glutathion.....	34
III.2.3. Toxicité rénale .....	34
III.2.4. Toxicité hépatique .....	34

## **Partie expérimentale**

### **I. Matériels et Méthodes**

<b>I.1. Matériels .....</b>	<b>36</b>
I.1.1. Appareils et équipements utilisés .....	36
I.1.2. Produits et réactifs utilisés.....	37
I.1.3. Agents de la chimiothérapie .....	38
<b>I.2. Méthodes.....</b>	<b>39</b>
I.2.1. Patients .....	39
I.2.2. Sélection des patients atteints des leucémie aigüe .....	39
I.2.3. Protocole de la chimiothérapie adapté dans les leucémie aigüe.....	39
I.2.4. Préparation des produits de la chimiothérapie .....	40
I.2.5. Analyse des paramètres hématologiques.....	40
I.2.6. Analyse des paramètres biochimiques .....	41
I.2.6.1. Dosage sanguin d'urée .....	41
I.2.6.2. Dosage sanguin de la Créatinine .....	42
I.2.6.3. Dosage sanguin d'alanine amino-transférase.....	42
I.2.6.4. Dosage sanguin d'aspartate amino-transférase .....	43
I.2.6.5. Dosage sanguin de la phosphatase alcaline.....	43
I.2.7. Analyses statistiques .....	43

### **II. Résultats**

<b>II.1. Étude de l'effet du traitement anticancéreux sur le profil hématologique .....</b>	<b>44</b>
II.1.1. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur les variations du nombre des globules blancs .....	44
II.1.2. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur la teneur en hémoglobine .....	45

II.1.3. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur le taux des plaquettes....	46
<b>II.2. Étude de l'effet du traitement anticancéreux sur le profil biochimique .....</b>	<b>47</b>
II.2.1. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur le taux d'aspartate amino- transférase .....	47
II.2.2. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur le taux d'alanine amino- transférase .....	48
II.2.3. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur la phosphatase alcaline..	49
II.2.4. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur le taux de l'urée sanguine .....	50
II.2.5. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur la créatinémie .....	51
<b>Discussion .....</b>	<b>53</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>57</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>58</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>67</b>
<b>Résumé</b>	

**Adénopathie :** Correspond à un gonflement pathologique d'un ou plusieurs ganglions du système lymphatique qui représente l'un des principaux moyens de défense de l'organisme.

**Corps d'Auer :** Il est présent dans le cytoplasme des myéloblastes des leucémies aigues myéloblastique.

**Ecchymose :** Désigne ce que l'on appelle couramment « un bleu ». Elle se forme lorsqu'un peu de sang s'échappe des vaisseaux sanguins et reste dans l'épaisseur de la peau, formant une tache bleue.

**Épistaxis :** Est une l'hémorragie nasale qui peuvent être modérées ou abondantes, et les conséquences peuvent aller d'un trouble mineur à une hémorragie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

**Gingivorragie :** Est un saignement des gencives qui fait souvent son apparition en cas de gingivite (inflammation des gencives).

**Hépatomégalie :** Est une augmentation de volume du foie. Il peut s'agir d'une augmentation de volume diffuse, ou d'une augmentation portant sur un lobe, ou sur un secteur du foie.

**Leucostases :** Est l'accumulation anormale de globules blancs dans les vaisseaux capillaires sanguins. Cet amas y bloque la circulation par la formation de thrombi blancs (caillots).

**Métastases :** Est une croissance cellulaire qui se produit à distance du site primaire de la croissance tumorale et sans contact direct avec elle.

**Myéloperoxydase :** C'est une enzyme spécifique des granulations primaires des cellules de la lignée granulomonocytaire.

**Myélosuppression :** Correspond à une aplasie médullaire, c'est-à-dire à une diminution plus ou moins sévère des éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs, plaquettes.

**Neutropénie Fébrile :** Est la complication la plus commune de la chimiothérapie où le nombre de globules blancs peut s'abaisser considérablement.

**Néoplasie :** C'est le développement anormal de cellules qui se mettent à proliférer, ce qui donne naissance à un nouveau tissu (néoplasme) appelé communément « tumeur ».

**Préparation magistrale :** Est un médicament personnalisé et préparé sur place, prescrit par un médecin et réalisé par un pharmacien.

**Purpura** : Est une tache hémorragique due à l'extravasation de sang dans le derme. Cette lésion est liée à une anomalie de l'hémostase primaire, impliquant les vaisseaux ou les plaquettes.

**Schizocytes** : Sont des hématies fragmentées présentes dans la circulation à la suite d'une rupture de la membrane d'origine extrinsèque observée au cours de certaines anémies hémolytiques.

**Splénomégalie** : Est une augmentation anormale du volume de la rate.

**Syndrome de Bloom** : Est une maladie autosomique récessive rare, prédisposant les patients au développement de tous les types de cancers à un âge jeune associé à un retard de croissance. Les cellules sont caractérisées par une instabilité génétique généralisée se manifestant par une augmentation du taux d'échanges entre chromatides sœurs.

**Syndrome de Turner** : Est une anomalie chromosomique entraînant le plus souvent une petite taille et un défaut de fonctionnement des ovaires. De façon plus variable d'autres manifestations telles que des anomalies du cœur et des reins, des particularités au niveau du visage et des membres, peuvent être présentes. Ce syndrome est dû à l'absence de tout ou une partie d'un des deux chromosomes X chez la femme.

**Tumeur liquide** : Caractérise les leucémies et cancers de la moelle osseuse liée à la multiplication anarchique des globules blancs dans la moelle osseuse.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ALAT** : Alanine amino-transférase.

**ARA-C** : Aracytine.

**ARN** : Acide Ribonucléique.

**ASAT** : Aspartate amino-transférase.

**CD** : Cluster de Différenciation.

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire.

**CIVD** : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée.

**CSH** : Cellules Souche Hématopoïétique.

**CLP** : Common Lymphoïde Progenitor.

**CMP** : Common Myeloïd Progenitor.

**DNR**: Daunorubicine.

**ECBPA** : Enhancer Binding Protein  $\alpha$ .

**ECBU** : Examen Cytobactériologique des Urines.

**EDTA** : Éthylène Diamine Tétraacétique Acid.

**ERO** : Espèces Réactives d'Oxygène.

**FAB** : Franco-Américano-Britannique.

**Fe<sup>3+</sup>** : Ion Ferrique.

**Fe<sup>2+</sup>** : Ion Ferreux.

**Flt3**: Fms-like tyrosine kinase 3.

**FNS** : Formule de Numération Sanguine.

**FS** : Frotti Sanguin.

**GB** : Globules Blancs.

**g/dL** : Gramme par décilitre.

**G/L** : Giga par Litre.

**g/L** : Gramme par Litre.

**GLDH** : Glutamate Déshydrogénase.

**GMP** : Granulocyte/Macrophage Progenitor.

**GPx** : Glutathion Peroxydase.

**GR** : Globules rouges.

**Hb** : Hémoglobine.

**HLA** : Human Leukocyte Antigen.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène.

**IFCC**: International Federation of Clinical Chemistry.

**IL** : l'interleukine.

**ivn** : Inversion.

**LAL** : Leucémie Aigüe lymphoïdes.

**LAM** : Leucémie Aigüe Myéloïde.

**L-asp** : L-asparaginase.

**LB** : Lymphocytes B.

**LCR** : Liquide céphalorachidien.

**LDH** : Lactate déshydrogénase.

**LT** : Lymphocytes T.

**LT-HSC** : Long Term-Hématopoïétique Stem Cell.

**MEP**: Megacaryocyte /Erythrocyte Progenitor.

**MDH**: Malate déshydrogénase.

**Mg/L** : Milligramme par litre.

**MO** : Moelle Osseuse.

## *Liste des abréviations*

---

**MPP** : Multipotents Progenitor.

**MPO** : Myéloperoxydase.

**NADH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide de l'Hydrure.

**Nm** : Nanomètre.

**NK** : Natural killer.

**NPM1** : Nucléophosmine 1.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PAL** : Phosphatase alcaline liquide.

**PLQ** : Plaquettes.

**PSA** : Acide périodique Schiff.

**ST-HSC**: Short Term- Hématopoïétique Stem Cell.

**t** : Translocation.

**TNF** : Tumoral Necrosis Factor.

**UI/L** : Unité Internationale par litre.

**VCR** : Vincristine.

<b>Figure 01.</b> Anatomie de la moelle osseuse .....	03
<b>Figure 02.</b> Formation des lignées cellulaires .....	04
<b>Figure 03.</b> Maladies hématopoïétiques.....	05
<b>Figure 04.</b> Propriétés de cellules leucémiques. ....	08
<b>Figure 05.</b> Aspect morphologique de cellules d'une LAM. ....	08
<b>Figure 06.</b> Aspect morphologique de cellules d'une LAL. ....	10
<b>Figure 07.</b> Étapes de réalisation d'un myélogramme. ....	16
<b>Figure 08</b> Site de ponction iliaque.....	17
<b>Figure 09.</b> Différents aspects des blastes circulants. ....	17
<b>Figure 10.</b> Aspect des corps d'Auer dans le cytoplasme des blastes des LA observés par un myélogramme après coloration. ....	18
<b>Figure 11.</b> Bonne position pour la réalisation de la ponction lombaire .....	22
<b>Figure 12.</b> Physiopathologie de l'anémie cancéreuse. ....	31
<b>Figure 13.</b> Automate « Cobas 6000 » du laboratoire central de biochimie « CHU- Nedir Mohamed ».....	37
<b>Figure 14.</b> Photographies de la préparation des produits cytotoxiques au service d'hématologie CHU de Tizi-Ouzou. ....	40
<b>Figure 15.</b> Photographies d'hémogramme du laboratoire d'hématologie CHU Tizi-Ouzou. ....	41
<b>Figure 16.</b> Évaluation de l'effet de la chimiothérapie sur les variations du nombre des GB chez les LAL et LAM.....	45
<b>Figure 17.</b> Évaluation de l'effet de la chimiothérapie sur la teneur en Hb chez les LAL et LAM. ....	46
<b>Figure 18.</b> Évaluation de l'effet de la chimiothérapie sur le nombre de PLQ chez les LAL et LAM. ....	47

<b>Figure 19.</b> Évaluation de l'effet de la chimiothérapie sur le taux d'ASAT chez les LAL et LAM.....	48
<b>Figure 20.</b> Évaluation de l'effet de la chimiothérapie sur le taux d'ALAT chez les LAL et LAM.....	49
<b>Figure 21.</b> Évaluation de l'Effet de la chimiothérapie sur le taux de PAL chez les LAL et LAM.....	50
<b>Figure 22.</b> Évaluation de l'effet de la chimiothérapie sur le taux d'urée sanguine chez les LAL et LAM. ....	51
<b>Figure 23.</b> Évaluation de l'effet de la chimiothérapie sur le taux de la créatinine sanguine chez les LAL et LAM.....	52

<b>Tableau I.</b> Principales catégories de néoplasies myéloïdes et leurs caractéristiques.....	06
<b>Tableau II.</b> Principales catégories de néoplasies lymphoïdes et leurs caractéristiques .....	07
<b>Tableau III.</b> Classification des LAM selon FAB et OMS. ....	09
<b>Tableau IV.</b> Classification des LAL selon FAB et OMS.....	10
<b>Tableau V.</b> Différents facteurs génétiques. ....	11
<b>Tableau VI.</b> Différents facteurs environnementaux et professionnels.....	11
<b>Tableau VII.</b> Molécules anticancéreuses utilisées dans le traitement des LA.....	24
<b>Tableau VIII.</b> Nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement des LAL.....	28
<b>Tableau IX.</b> Grades de l'anémie selon l'OMS.....	30
<b>Tableau X.</b> Grades de thrombopénie selon l'OMS. ....	32
<b>Tableau XI.</b> Grades de neutropénie selon l'OMS.....	33
<b>Tableau XII.</b> Produits utilisés selon les fiches techniques respectives.....	37
<b>Tableau XIII.</b> Différentes molécules anticancéreuses administrées aux patients atteints d'une LA.....	38

# *Introduction*

Les hémopathies sont des pathologies du sang qui touchent les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes. Elles sont le résultat d'un développement anormal des cellules souches hématopoïétiques et sont caractérisées par la présence des cellules malignes dans le sang, les ganglions, la moelle osseuse et d'autres organes. Elles regroupent trois types de cancers hématopoïétiques : les leucémies, les myélomes et les lymphomes. Ces tumeurs représentent les cancers les plus fréquents de par leur incidence qui ne cesse d'augmenter dans le monde de manière générale et dans notre pays de manière particulière (**Barbe, 2001**).

La première description d'une leucémie a été publiée en 1827 par l'anatomiste français « Alfred Armand Louis Marie Velpeau » après l'examen d'un cadavre d'un homme âgé de 63 ans décédé des suites d'une maladie qui a duré 2 ans. Elle est définie comme une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au stade de « Blaste » (**Pui, 2012**). La principale conséquence de cette prolifération est l'accumulation de ces blastes dans la moelle, dans le sang, et éventuellement dans d'autres organes. Par ailleurs, il existe un déficit de production de cellules matures, d'où l'installation d'un tableau d'insuffisance médullaire associant une neutropénie fébrile, un syndrome anémique et un syndrome hémorragique et leurs conséquences cliniques (**Jmili et al., 2004 ; Haferlach et al., 2005**).

On distingue selon l'origine du précurseur impliqué deux grands types ; les leucémies myéloïdes, dont la fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 65ans) et les leucémies lymphoblastiques, surtout observées chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte après 55 ans. Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes des cellules du sang de la moelle osseuse, l'immunophénotypage, l'étude cytogénétique et moléculaire (**Keita, 2019**). Parmi les traitements les plus envisagés pour faire face aux pathologies néoplasiques, la chimiothérapie est considérée comme le traitement le plus efficace. Cette thérapie anticancéreuse vise à empêcher ou à ralentir la prolifération des cellules leucémiques, ainsi que pour limiter et prévenir la formation des métastases (**Chabner et Roberts, 2005**). L'utilisation de ces substances a largement contribué à la guérison et à l'amélioration du mode de vie des malades, mais leur principal inconvénient est le manque de spécificité d'action. En effet, leurs effets ne se limitent pas sur les cellules leucémiques, mais visent aussi toutes les cellules en cours de prolifération. De ce fait, ces agents peuvent provoquer des atteintes et des lésions de plusieurs tissus vivants à savoir le tissu cardiaque, rénal, et hépatique (**Andrieu-Abadie, 2004 ; Psimaras et al., 2012 ; Oun et al., 2018**).

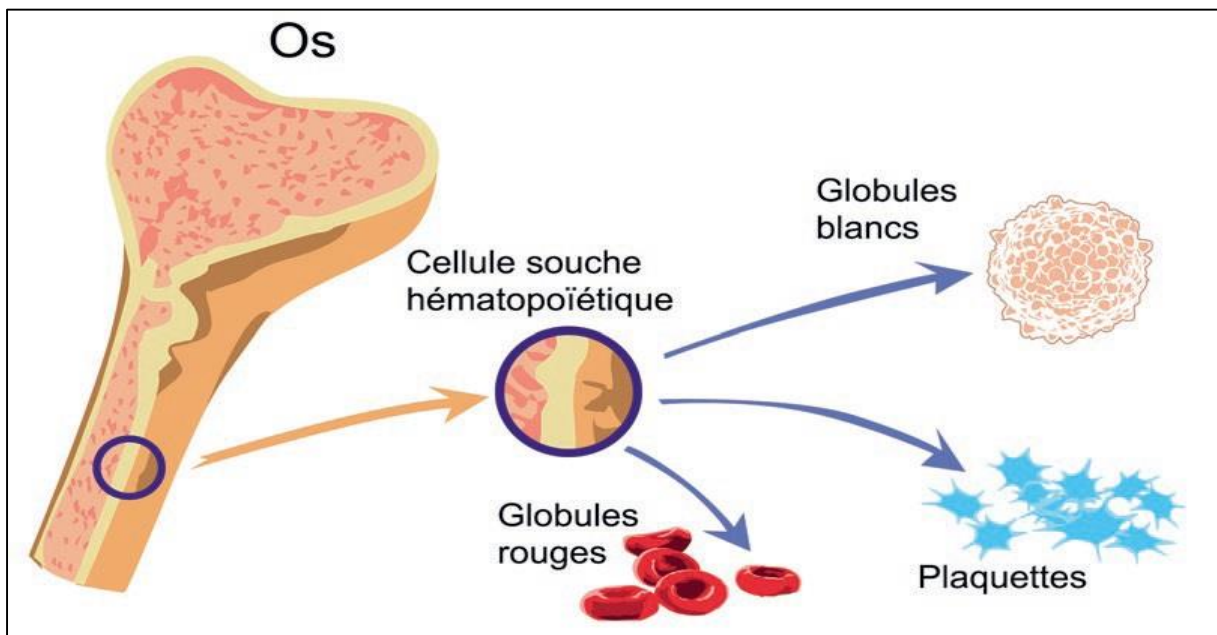
L'effet curatif de ces substances chimio thérapeutiques utilisées dans le traitement des leucémies est aujourd'hui indéniable. Cependant, ces dernières représentent une source pour plusieurs effets secondaires. En effet, elles seraient responsables d'une toxicité hématologique, rénale et hépatique.

L'objectif de la présente étude consiste à évaluer l'impact de la chimiothérapie anticancéreuse sur les paramètres hématologiques et biochimiques des patients atteints de leucémie aigüe en clinique humaine. Pour ce faire, le sang d'une cohorte de patients hospitalisés au CHU « Nedir Mohamed » de Tizi-Ouzou a été recueilli et analysé. En effet, nous avons étudié l'effet de deux protocoles utilisés comme traitement dans les leucémies aigües myéloïdes et les leucémies aigües lymphoïdes sur les paramètres hématologiques à savoir le taux des globules blancs, d'hémoglobine et de plaquettes et sur les paramètres biochimiques en évaluant le taux de créatinine, d'urée et des enzymes hépatiques alanine amino-transférase, aspartate amino-transférase et phosphatase alcaline.

# *Partie bibliographique*

### I.1. Anatomie de la moelle osseuse

La moelle osseuse (MO) occupe les cavités médullaires des Os. Elle constitue un organe complexe et le plus volumineux du corps avec une masse estimée entre 1600 et 3700g chez l'adulte, représentant 4.5% du poids total (**figure 01**). En dépit de sa dispersion anatomique, cet organe présente une unité d'organisation remarquable permettant la différenciation des cellules sanguines grâce aux particularités de sa vascularisation et de son réseau de cellules stromales stimulant l'hématopoïèse (**Sebahoun, 2003**).



**Figure 01.** Anatomie de la moelle osseuse (**Mauzon, 2011**).

### I.2. Hématopoïèse

L'hématopoïèse est le processus de différenciation et de renouvellement de cellules sanguines matures à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) multipotente. La mise en place de ce processus commence dès le 21<sup>ème</sup> jour de la vie intra-utérine, initialement au niveau d'îlots sanguins dérivant du mésoderme du sac vitellin. Les premières CSH coloniseront progressivement le foie, puis la rate et enfin la MO vers le quatrième mois (**Arnoux, 2020**). À partir de ce moment, les CSH commencent à coloniser la MO qui sera le site exclusif de l'hématopoïèse à la naissance et pour toute la vie, on parle « d'hématopoïèses définitives » (**Dorgham, 2015**).

Les CSH représentent 0.05% de cellules de la MO et sont divisées en trois compartiments distincts :

1. Les CSH avec renouvellement à long terme (LT- HSC) : elles présentent la capacité d’auto-renouvellent de façon illimitée tout au long de la vie de l’individu et permettent ainsi de reconstituer et pérenniser l’hématopoïèse physiologique.
2. Les CSH avec renouvellement à court terme (ST-HSC) : sont capables de s’auto-renouveler mais pour une durée limitée d’environ 8 semaines.
3. Les progénitures multipotents (MPP) : qui ont perdu leur potentiel d’auto-renouvellement mais qui possèdent des capacités mitotiques et de différenciation élevée.

Selon le modèle de stochastique le plus couramment admis, les LT-HSC se différencient en ST-HSC qui elles-mêmes donnent naissance aux MPP. Les MPP vont se différencier en progéniteurs myéloïdes communs (CMP) et en progéniteurs lymphoïdes communs (CLP) qui vont eux-mêmes se différencier pour donner des cellules matures. La différenciation et la maturation des CLP conduisent à la production de différents types de cellules lymphoïdes, à savoir les lymphocytes B (LB), les lymphocytes T (LT) et les *Natural Killer* (NK). Dans le cas des CMP, les granulocytes/monocytes, les plaquettes (PLQ) et les érythrocytes (**figure 02**) (Gauthier, 2016).

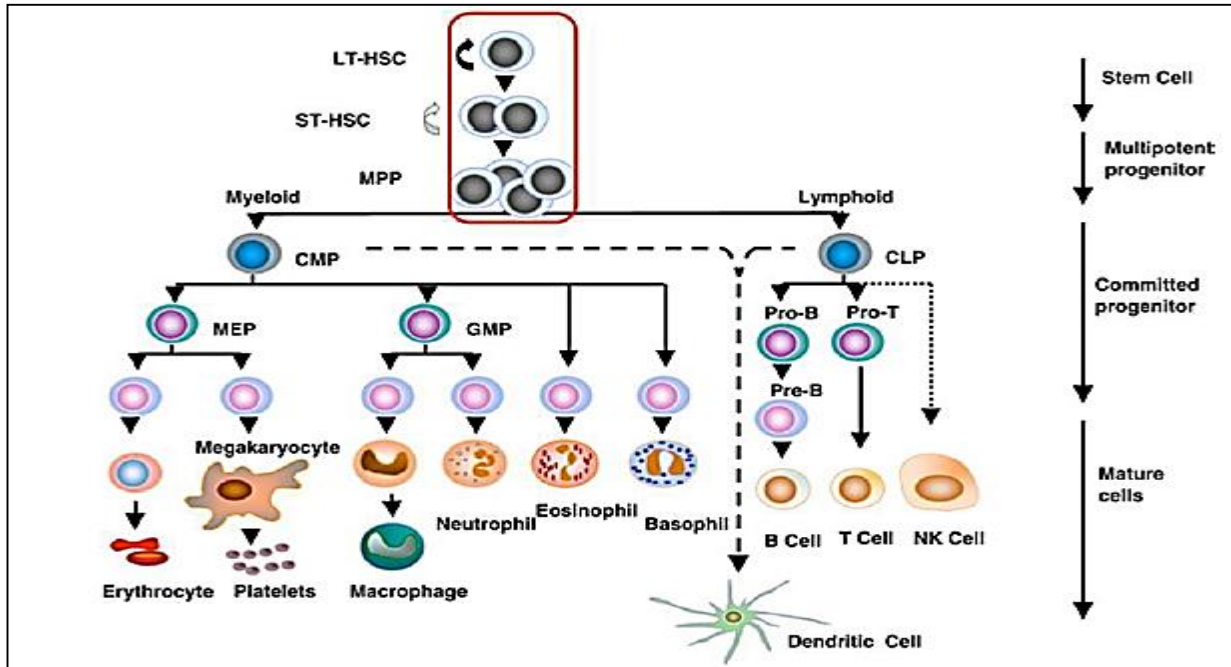


Figure 02. Formation des lignées cellulaires (Gauthier, 2016).

L’hématopoïèse assure le remplacement continu de différentes cellules sanguines où il y aura un renouvellement de 1 % des hématies, 10 % de PLQ et la totalité des granulocytes, elle s’effectue à partir de cellules multipotentes. Ces cellules en voie de maturation subissent

une différenciation structurale aboutissant à un type cellulaire unique et sont incapables de se diviser. À la fin de ce processus, les cellules traversent la barrière médullaire et se retrouvent dans la circulation sanguine (Guetni et Sahraoui, 2019).

**I.3. Hémopathies malignes**

Ce sont des néoplasies développées à partir de cellules hématopoïétiques de la MO, caractérisées par la présence des cellules malignes dans le sang, les ganglions ou d’autres organes. Selon la classification de l’organisation mondiale de la santé (OMS) en 2001 les hémopathies malignes peuvent se présenter cliniquement sous la forme de néoplasies myéloïdes, comprenant les syndromes myéloprolifératifs, les syndromes myélodysplasiques, les syndromes intermédiaires entre ces deux états, les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et les leucémies chroniques. Elles peuvent aussi être sous la forme de néoplasies lymphoïdes comprenant les lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), les leucémies lymphoïdes chroniques, myélome et la maladie de Waldenström (figure 03) (Diebold et al., 2008).

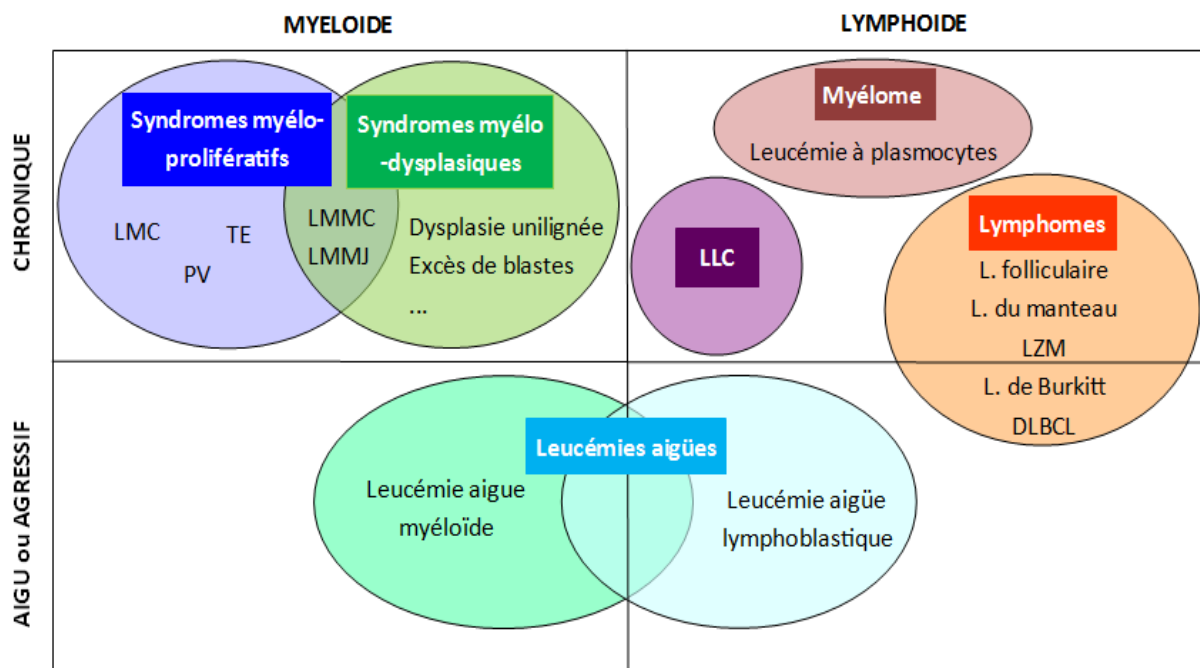


Figure 03. Maladies hématopoïétiques (Coster, 2018).

**I.3.1. Hémopathies myéloïdes**

Elles se développent à partir des CSH précurseurs de la lignée myéloïde (érythrocytaire, granulocytaire et mégacaryocytaire) (Gauthier, 2016). On rappellera ici seulement les trois principales catégories de néoplasies myéloïdes (tableau I) :

**Tableau I.** Principales catégories de néoplasies myéloïdes et leurs caractéristiques (Fournié, 2020).

Néoplasies myéloïdes	Caractéristiques
Leucémies aiguës myéloïdes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accumulation des précurseurs hématopoïétiques myéloïdes immatures dans la MO.</li> <li>- Disparition d'hématopoïèse normale.</li> </ul>
Syndromes myéloprolifératifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Associés à la production médullaire excessive de cellules myéloïdes matures (différenciées).</li> </ul>
Syndromes myélodysplasiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractérisés par une hématopoïèse inefficace (défaut de maturation) avec une cytopénie.</li> <li>- Production insuffisante de cellules sanguines matures saines par la MO.</li> <li>- Risque de transformation en leucémie aigüe, on trouve :               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Anémie réfractaire.</li> <li>✓ Anémie réfractaire sidéroblastique acquise.</li> <li>✓ Anémie réfractaire avec excès de blastes (cellules sanguines immatures).</li> </ul> </li> </ul>

### I.3.2. Hémopathies lymphoïdes

Ce sont des néoplasies malins du tissu lymphoïde qui se développent à partir d'éléments cellulaires constituant le tissu lymphoïde normal. Caractérisées par des proliférations clonales malignes de cellules lymphoïdes de maturités diverses, considérées comme des entités d'agressivité très variable. Selon le type des cellules lymphoïdes (LB, LT et NK), il faut distinguer les proliférations développées à partir de cellules immatures donnant des LAL. On rappellera ici seulement les trois principales catégories de néoplasies lymphoïdes (**tableau II**) :

**Tableau II.** Principales catégories de néoplasies lymphoïdes et leurs caractéristiques (Lukes et Collins, 1974).

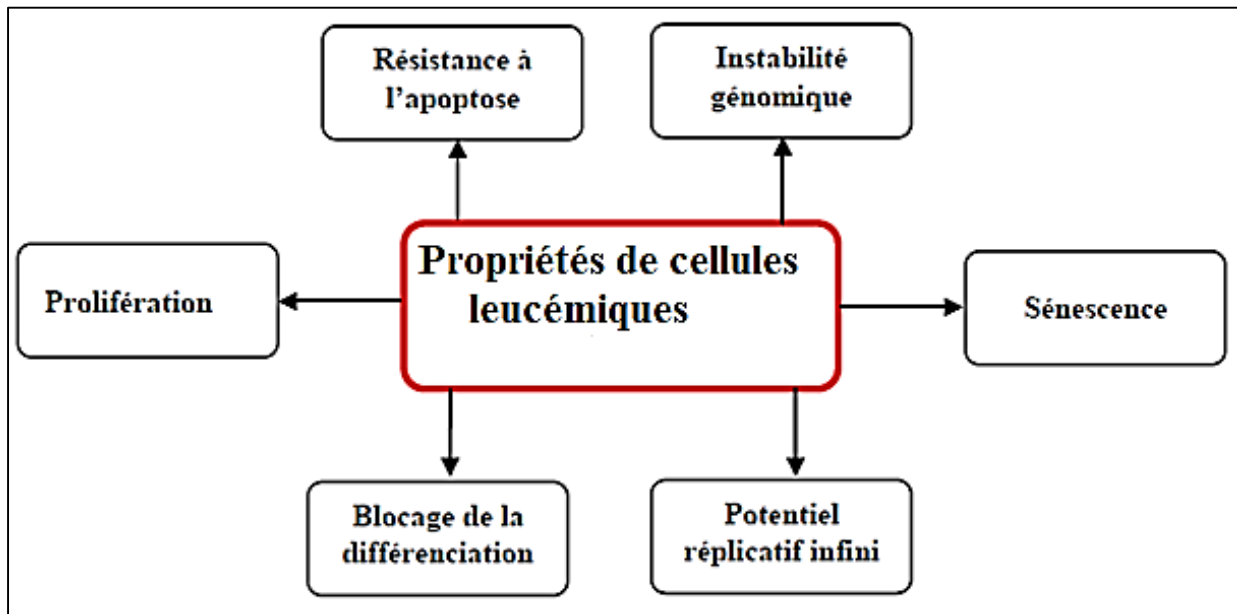
Néoplasies lymphoïdes	Caractéristiques
Leucémies aiguës Lymphoblastiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractérisées par la suppression de l'hématopoïèse normale.</li> <li>- Infiltration des organes extra médullaires.</li> <li>- Libération de cellules leucémiques dans le sang périphérique.</li> </ul>
Hémopathies lymphoïdes matures T ou à cellules NK	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Localisation ganglionnaire ou assez souvent extra ganglionnaire.</li> <li>- Mycosis fongoïde.</li> </ul>
Hémopathies lymphoïdes matures B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dérivent de la lignée B               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Leucémie Lymphoïde chronique.</li> <li>✓ La Maladie de Waldenström.</li> <li>✓ Myélome.</li> </ul> </li> </ul>

#### I.4. Définition de la leucémie aigüe

La leucémie est un cancer du sang résultant de la lignée cellulaire hématopoïétique qui a été découvert en 1847 par le pathologiste Rudolf Virchow. Des translocations (t), des inversions (inv) ou des délétions génétiques dans les CSH perturbent la fonction normale des gènes dans ces emplacements, en modifiant le développement des cellules normales du sang. En conséquence, les cellules leucémiques dysfonctionnelles ou non différenciées s'accumulent dans l'espace de la MO et remplacent progressivement les CSH normales (Lanz, 2011). Les leucémies aiguës sont caractérisées par une présence de cellules d'origine hématologique malignes immatures « blastes » et un déficit en cellules matures (insuffisance médullaire), qui nécessitent en parallèle et en urgence la recherche et le traitement des complications. Le caractère aigüe est défini par l'apparition rapide de signes cliniques ou biologiques, en principe en moins de quelques semaines. On distingue les LAL et LAM, caractérisées par la prolifération incontrôlée dans la MO de CSH avec un arrêt de leur différenciation. Les cellules immatures sont alors déversées dans le sang (figure 04) (Preudhomme, 2002).

### I.4.1. Propriétés des cellules leucémiques

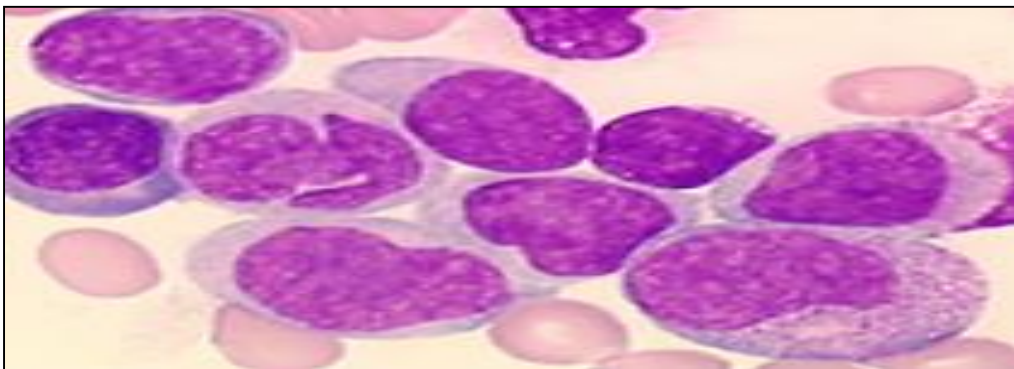
Les cellules leucémiques présentent plusieurs caractéristiques :



**Figure 04.** Propriétés de cellules leucémiques (Boudjellouli et Benamirouche, 2018).

### I.4.2. Définition de leucémie aigüe myéloïde

Les LAM sont caractérisées par un envahissement de la MO et une population de cellules myéloïdes immatures (myéloblastes), ce qui a pour conséquence d'une insuffisance médullaire en affectant la production physiologique des éléments figurés du sang. Il existe de nombreux types de LAM, touchant chacune une voie de différenciation hématopoïétique. L'hématopoïèse n'étant plus efficace, des cytopénies parfois profondes apparaissent comme la thrombopénie, leucopénie, neutropénie et/ou anémie (Leclerc, 2018). Les LAM débutent habituellement de manière soudaine et se développent en quelques jours voire quelques semaines (figure 05).



**Figure 05.** Aspect morphologique de cellules d'une LAM (Baldi *et al.*, 2013).

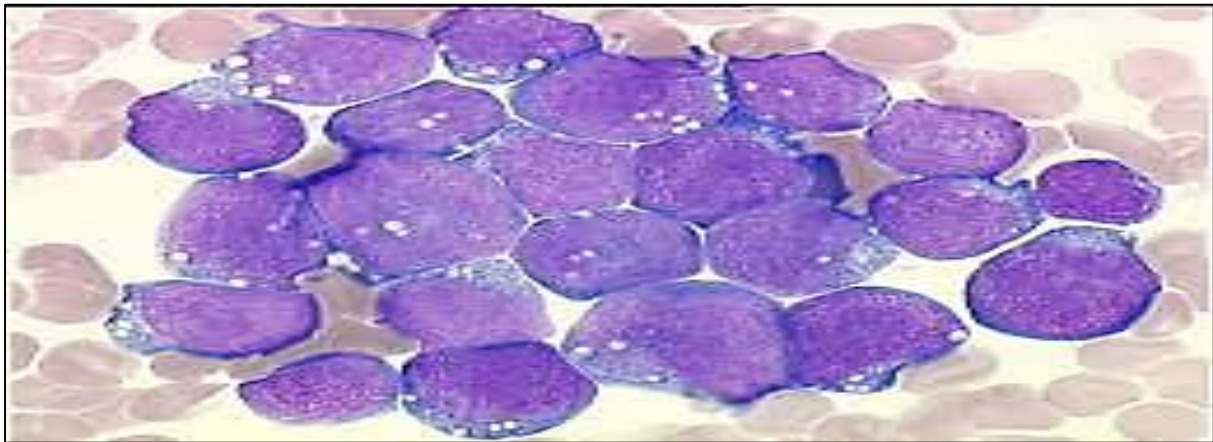
I.4.3. Classification selon FAB et OMS

Tableau III. Classification des LAM selon FAB et OMS (Valensi, 2002).

Classification selon FAB	Classification selon OMS
M0 : Différenciation minimale.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LAM avec translocations cytogénétiques récurrentes :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ LAM avec t (8 ;21).</li> <li>✓ LAM promyélocytaire avec T (15 ;17).</li> <li>✓ LAM avec inv (16) et éosinophiles pathologiques.</li> <li>✓ LAM avec anomalies 11q23 (MLL).</li> </ul> </li> <li>- LAM avec dysplasie multilinéaire :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Avec antécédent de SMD</li> <li>✓ Sans antécédent de SMD</li> </ul> </li> <li>- LAM avec dysplasie liée au traitement (cytotoxique).</li> <li>- LAM sans autre catégorisation.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Différenciation minimale.</li> <li>✓ Différenciation myéloïde sans maturation.</li> <li>✓ Différenciation myéloïde avec maturation.</li> <li>✓ Leucémie myélomonocytaire.</li> <li>✓ Leucémie monocytaire.</li> <li>✓ Erythroleucémie.</li> <li>✓ Leucémie mégacaryoblastique.</li> <li>✓ Leucémie à basophiles.</li> <li>✓ Panmyélose aiguë avec fibrose.</li> </ul> </li> </ul>
M1 : Différenciation myéloïde sans maturation.	
M2 : différenciation myéloïde avec maturation.	
M3 : Leucémie promyélocytaire.	
M4 : Leucémie myélomonocytaire.	
M4Eo : Leucémie myélomonocytaire avec éosinophiles pathologiques	
M5 : Leucémie monocytaire avec ou sans maturation.	
M6 : érythroleucémie.	
M7: Leucémie mégacaryoblastique.	

#### I.4.4. Définition de leucémie aigüe lymphoïde

Les LAL sont caractérisées par une prolifération clonale de lymphoblastes malins pouvant affecter les lignées lymphocytaires B (LAL-B) et T (LAL-T). La classification de la maladie en différents sous-types de ces deux lignées se fait au moment du diagnostic en se basant sur la morphologie cellulaire (taille de la cellule, chromatine nucléaire, forme du noyau, importance du cytoplasme) (**figure 06**) et différents marqueurs immunophénotypiques référencés par la classification FAB. La subdivision des deux formes de LAL, B et T, est représentative du niveau de différenciation des lymphoblastes (pro-B/T, pré-B/T) (**Spinella, 2017**).



**Figure 06.** Aspect morphologique de cellules d'une LAL (**Boukerrache et al., 2015**).

#### I.4.5. Classification selon FAB et OMS

**Tableau IV.** Classification des LAL selon FAB et OMS (**Valensi, 2002**).

Classification selon FAB	Classification selon OMS
<b>Lignée B (LLA-B)</b>	<b>Lignée T (T-LLA)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pro-B (TdT CD19, CD79a).</li> <li>- Common-B (CD10 cALLA).</li> <li>- Pré-B (cm) (chaîne IgM lourde cytoplasmique).</li> <li>- B mature (Burkitt) (sIgM surface). Ou bien CIgM.</li> <li>- Sous-typisation cytogénétique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LLA pro-T (CD7, TdT).</li> <li>- LLA pré-T (CD5/CD2/CD8).</li> <li>- LLA T-corticale (CD1a).</li> <li>- LLA T avec maturation (CD3).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>t (9;22) (q32;q11) ; BCR/ABL (mp)</li> <li>t (1;19) (q23;p13) ; PBX-E2A (mp)</li> <li>t (4;11) (q21;q11.2) ; AF4/MLL (mp)</li> <li>t (12;21) (p12;q22) ; TEL-AML1 (bp)</li> </ul>	

## I.5. Facteurs de risques de leucémies aigües

## I.5.1. Facteurs génétiques

Tableau V. Différents facteurs génétiques (Doval, 2015).

Facteurs Génétiques		
Déficits congénitaux	Instabilité chromosomique	Antécédents familiaux
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de Klinefelter (XXY).</li> <li>- Trisomie 21.</li> <li>- Syndrome de Turner (X0).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de Bloom</li> <li>- Anémie de Fanconi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le risque est très élevé pour les jumeaux vrais d'un enfant atteint de leucémie aigüe 20% si est apparue avant l'âge de 6 ans et 100% si elle est apparue avant 1 an.</li> </ul>

## I.5.2. Facteurs environnementaux et professionnels

Tableau VI. Différents facteurs environnementaux et professionnels (Goguel *et al.*, 1967).

Facteurs environnementaux	Caractéristiques
Radiations ionisantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ce sont des facteurs de risque des leucémies reconnus et démontrés à travers plusieurs études, en particulier le suivi des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, mais également le suivi de populations traitées par radiothérapie.</li> <li>- Autres études ont conclu une augmentation de la fréquence des leucémies aigües observée autour de certains centres nucléaires.</li> <li>- Le radon gaz radioactif d'origine naturelle, est suspecté d'augmenter la fréquence de survenue des leucémies aigües.</li> </ul>

Tableau VI. Différents facteurs environnementaux et professionnels (Goguel *et al.*, 1967).

Les pesticides	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'exposition aux pesticides et biocides se fait essentiellement par contamination alimentaire et par les voies respiratoires et cutanées, ainsi au cours de grossesse et durant la petite enfance peut doubler le risque de leucémie aiguë.</li> <li>- Les enfants ayant reçu à plusieurs reprises un shampoing anti-poux auraient presque deux fois plus de risque de développer une leucémie aiguë.</li> </ul>
Tabac et l'alcool	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La cigarette contient plusieurs composés, potentiellement leucémogènes ; benzène, naphthalène. Certaines études font un lien de causalité entre tabagisme et leucémie chez l'adulte.</li> <li>- Plusieurs études se sont intéressées aux cas de femmes enceintes où il a été observé une relation significative entre la consommation maternelle d'alcool de plus d'un verre par jour pendant la grossesse et le risque de leucémies aiguës.</li> </ul>
Solvants Benzène et autres solvants organiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'intervention du benzène dans le développement de leucémies aiguës, a été clairement établie sur des arguments expérimentaux et épidémiologiques.</li> <li>- Les secteurs de l'industrie chimique, de la chaussure, du caoutchouc et de l'imprimerie ont donné lieu à de très</li> </ul>

	fortes expositions au benzène qui a été clairement lié au risque des LAM, ainsi les LAL.
--	--

## I.6. Symptomatologie

Les symptômes d'une LA résultent de l'infiltration de la MO et des autres tissus et organes par des blastes dont la multiplication échappe au contrôle. L'examen clinique des patients doit être minutieux et complet pour mettre en évidence les signes suivants :

### ✚ Symptômes généraux

Il s'agit de plaintes résultant d'une altération de l'état général perçue comme une sensation de malaise et qui peut comprendre (**Ribera et Sancho, 2006**) :

- Une fatigue (asthénie) produite par l'anémie, elle-même due à la diminution de la production des globules rouges (GR) par la MO.
- Une perte d'appétit (anorexie).
- Un amaigrissement.
- La fièvre qui peut résulter de la leucémie elle-même ou d'une complication infectieuse (favorisée par la diminution de la production des globules blancs (GB) par la MO.
- Douleurs osseuses ou articulaires plus fréquentes dans les LAL que dans les LAM.

### ✚ Syndrome d'insuffisance médullaire

Les trois signes qui le constituent : fièvre, hémorragie et pâleur sont le plus souvent le mode de révélation des LA et par conséquent le mode de consultation. Ils peuvent être présents soit de façon isolée ou associée (**Khattar, 2014**).

#### 1. Syndrome anémique

Dominé par une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable allant de légère jusqu'à très importante qui attire l'attention de l'entourage et motive la consultation. Il résulte de la diminution de la production des GR, ce qui entraîne une fatigue et une faiblesse (**Khattar, 2014**).

#### 2. Syndrome hémorragique

Cette hémorragie est parfois cutanée d'intensité habituellement modérée et affectant le plus souvent la peau (purpura, ecchymose,) parfois intéresse les muqueuses (épistaxis,

gingivorragies...), qui est le résultat d'une diminution de la production de PLQ par la MO (Ferrant, 2004).

### 3. Syndrome infectieux

Dû à des infections survenant sur un terrain d'insuffisance médullaire. La fièvre peut être d'intensité variable, qui nécessite avant tout traitement la pratique d'examen biologiques et bactériologiques afin de dépister son origine. En absence du foyer infectieux précis, la fièvre est rapportée à la maladie elle-même (Smaili, 2003).

### Syndrome tumoral

Est le résultat de l'infiltration de différents organes hématopoïétiques ou même d'autres organes par des cellules blastiques. Il est plus fréquent dans les LAL que dans les LAM. Il se traduit cliniquement par l'hypertrophie des organes concernés (splénomégalie, adénopathies, hépatomégalie) (Braham *et al.*, 2004).

### 4. Syndrome de leucostase

On peut rencontrer des phénomènes de leucostase s'exprimant principalement dans la circulation cérébrale, le poumon et le foie (trouble de l'hémostase secondaire à un déficit en facteur de coagulation) (Braham *et al.*, 2004).

### Autres symptômes

Autres signes cliniques exceptionnels plus inquiétants dont (Khattar, 2014) :

- Détresse respiratoire qui se traduit par une grande difficulté de respiration en raison d'accumulation des blastes dans les poumons.
- Épanchement liquidien multiple.
- Épanchement péritonéal.
- Hypertrophie amygdalienne et gingivale.
- Hypertrophie linguale.
- Arthralgie migratrice.

## I.7. Diagnostic

Le diagnostic d'une LA se base sur les caractéristiques des blastes leucémiques. Il peut parfois être suspecté par le médecin praticien mais les signes d'appels classiques témoignant d'une infiltration tumorale et de signes consécutifs à l'insuffisance de production des

éléments hématologiques normaux. Le bilan minimal doit comporter une étude morphologique et cytochimique (peroxydase), une étude cytogénétique de la MO et une étude de la biologie moléculaire (réarrangement génétique résulte des anomalies chromosomiques) (**Imbert et Wagner-Ballon, 2015**).

### I.7.1. Examens biologiques à visée diagnostique

#### I.7.1.1. Formule de Numération sanguine (FNS)

L'hémogramme permet très souvent d'évoquer et d'emblée le diagnostic des LA, il est demandé en premier lieu devant des signes cliniques faisant suspecter une LA car il fait partie du bilan d'orientation. Il permet l'analyse quantitative des éléments figurés du sang et éventuellement y compris le nombre de blastes circulants. Dans la plupart des cas, les résultats de l'hémogramme fournis par l'automate sont anormaux à des degrés divers et montrent (**Mullighan et Downing, 2009**) :

- Des anomalies quantitatives isolées ou associées :
  1. Anémie normo ou macrocytaire non régénérative.
  2. Thrombopénie.
  3. Leucocytose variable, allant d'une leucopénie plus ou moins profonde avec neutropénie à une franche hyperleucocytose.
  4. Des anomalies qualitatives : il s'agit d'alarmes de suspicion d'éléments inhabituels (myélémie, cellules lymphoïdes anormales, blastes) fournies par l'automate (**Imbert, 2002**).

#### I.7.1.2. Frottis sanguin (FS)

Malgré le perfectionnement des analyseurs automatisés d'hématologie destinés à la réalisation des hémogrammes, l'examen du FS au microscope reste indispensable lorsque les données fournies par les appareils sont qualitativement ou quantitativement anormales, ce qui demande une confirmation (**Barnes et al., 2005 ; Larsen, 2007**). Il apporte des informations que l'analyseur d'hématologie seul ne peut pas fournir, permettant souvent la validation technique du résultat, par exemple lorsque des alarmes de l'automate signalent des difficultés d'identification cellulaire ou l'existence d'une possible interférence (**Gilloway et Osgerby, 2006**). En outre, c'est de l'analyse morphologique que découle le plus souvent un conseil au clinicien quant à l'interprétation et à la conduite à tenir devant le résultat anormal : certaines

hypothèses diagnostiques peuvent ainsi être écartées ou bien la mise en évidence d'anomalies morphologiques peut parfois conduire à un diagnostic plus précis (Woo *et al.*, 2010).

### I.7.1.3. Myélogramme

C'est l'examen-clé du diagnostic. Il permet la réalisation d'une étude cytologique, immunophénotypiques, cytogénétique et de biologie moléculaire (Mullighan et Downing, 2009). Il existe une blastose médullaire, par définition supérieure à 20% dans la classification récente de l'OMS (Liesner et Goldstone, 2001).

Myélogramme est un prélèvement de la MO, réalisé sous anesthésie locale. Cet examen consiste à insérer une aiguille creuse dans un os. Il s'agit généralement du sternum (Os plat situé au milieu de la poitrine (**figure 07**) ou de la partie saillante de la hanche (**figure 08**). Une petite quantité de moelle est alors aspirée, ce qui permet ensuite de réaliser un caryotype c'est-à-dire une étude des chromosomes (Guénard, 2009). Le prélèvement permet également de quantifier les GB anormaux présents dans la MO (Poplack *et al.*, 1999).

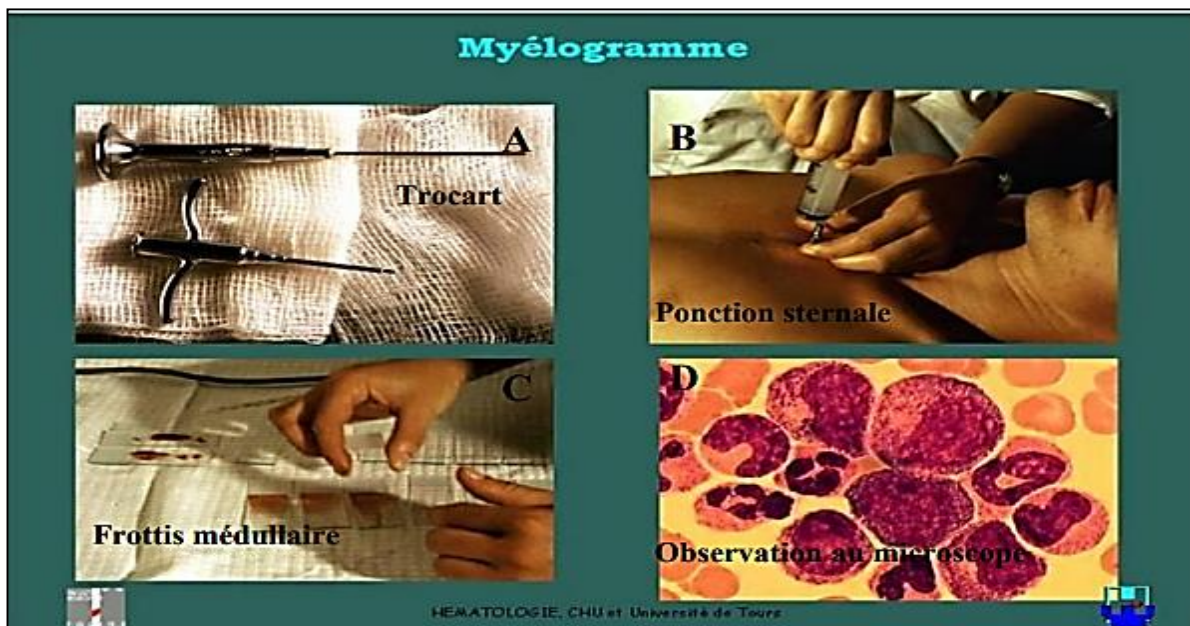
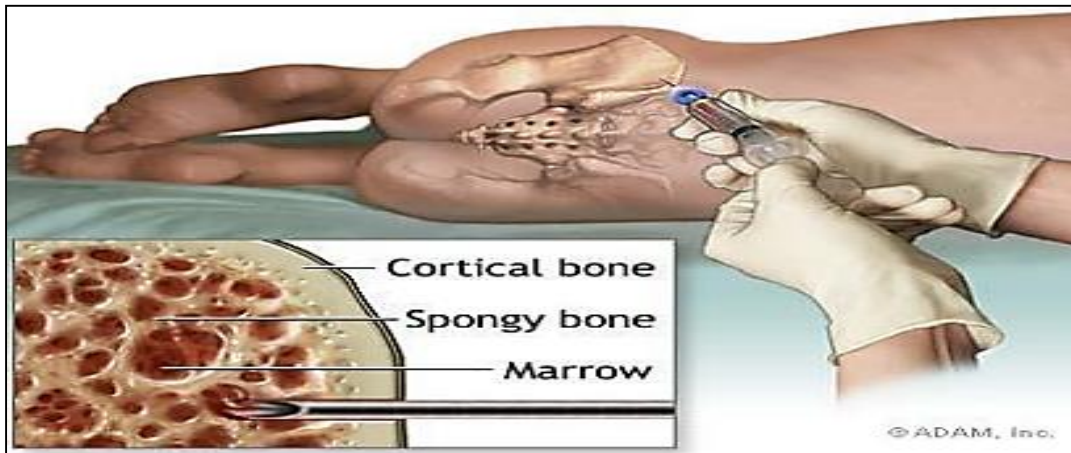


Figure 07. Étapes de réalisation d'un myélogramme (Kaid-salim, 2011).

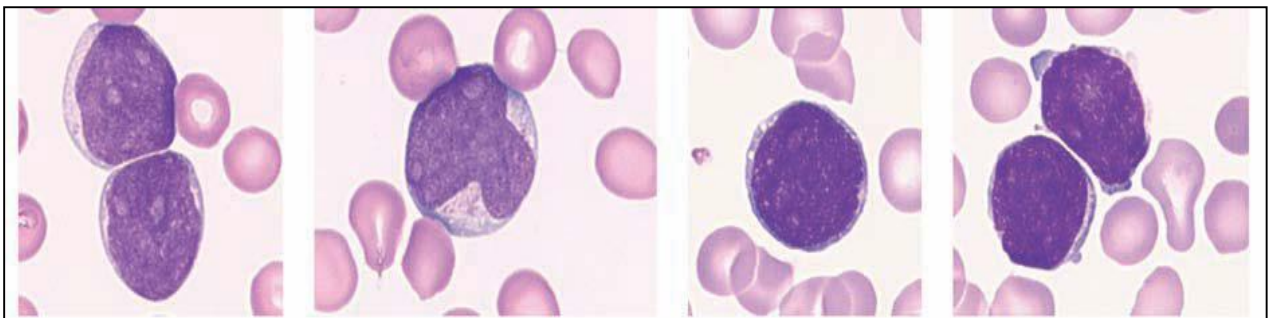


**Figure 08.** Site de ponction iliaque (Kaid-salim, 2011).

L'étude du myogramme permet de :

➤ **Détecter des blastes**

Les cellules blastiques peuvent avoir de multiples aspects cytologiques, notamment une taille variable, un noyau régulier ou irrégulier, une chromatine de densité variable pouvant renfermer un ou plusieurs nucléoles, un cytoplasme d'abondance variable pouvant être à peine visible et de basophilie variable pouvant renfermer des granulations (**figure 09**) (Zini *et al.*, 2012).



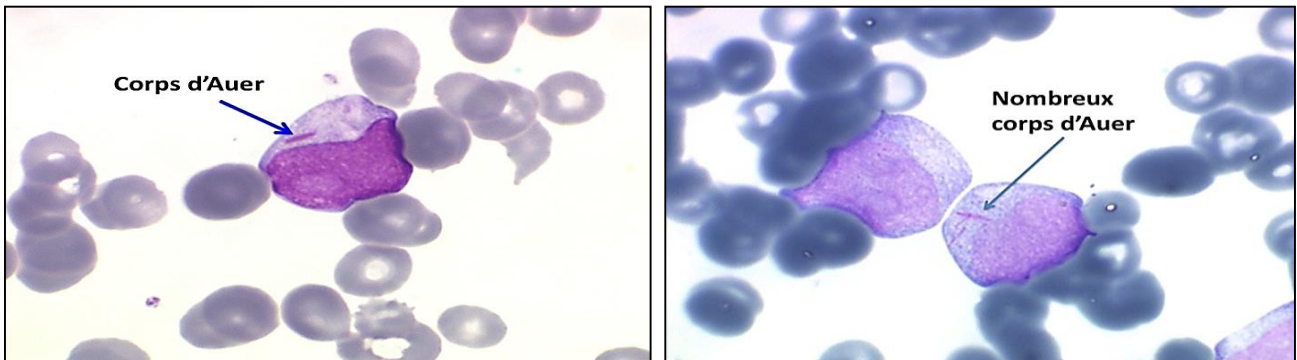
**Figure 09.** Différents aspects de blastes circulants (Boudjellouli et Benamirouche, 2018).

➤ **Porter un diagnostic de leucémie aiguë**

Deux éléments entrent en compte pour le diagnostic de LA : le pourcentage des blastes et leur aspect cytologique. Le plus souvent le diagnostic de LA est évident car on retrouve un pourcentage élevé de blastes dans le sang (Claude, 2002). Selon l'OMS, un pourcentage  $\geq$  à 20 % de blastes circulants permet de porter un diagnostic de LA (Trimoreau *et al.*, 2011 ; Genièvre, 2012).

➤ **Préciser la nature des blastes**

Il est nécessaire de rechercher des signes de différenciation cytologique ; La présence de granulations fait suspecter une origine myéloblastique, celle de corps d'Auer (**figure 10**) est plus informative, elle signe à la fois le caractère malin des blastes et leur nature myéloïde. Quant à la présence du corps d'Auer en fagots, associée à l'aspect bilobé des blastes, elle caractérise les LA promyélocytaire (LAM 3) et elle est d'une très grande utilité pour le diagnostic de cette forme de leucémie souvent pancytopenique (**Larsen, 2007 ; Zekkari, 2014**)



**Figure 10.** Aspect des corps d'Auer dans le cytoplasme des blastes des LA observés par un frottis sanguin après coloration (**Zekkari, 2014**).

➤ **Détecter des signes de dysmyélopoïèse associés**

La présence de polynucléaires dégranulés et/ou au noyau hypo segmentés ou des anomalies des hématies, est un élément en faveur d'une hémopathie myéloïde et pose le problème d'une myélodysplasie préexistante ou associée (**Imbert, 2002**).

➤ **Suspecter une myélofibrose**

La présence d'une myélémie, d'une érythro-myélémie ou de dacryocytes et parfois de Schizocytes fait suspecter une fibrose médullaire et craindre un myélogramme difficile à réaliser. Elle est plus fréquente dans les LAL (**Larsen, 2007 ; El jouaidi, 2016**).

### **I.7.2. Les examens complémentaires permettant de typer et de classer les LA**

Des examens complémentaires peuvent être envisagés sur un prélèvement sanguin lorsque la population blastiques circulantes est suffisante ou sur le suc médullaire.

### I.7.2.1. Étude cytochimique et cytoenzymatiques

L'étude cytochimique est généralement réalisée sur des FS. Elle repose sur la dégradation d'un substrat synthétique par l'enzyme étudiée en un produit insoluble et coloré observable en microscopie optique (Kaid-salim, 2011).

#### ➤ Coloration cytochimique

Basée sur les propriétés chimiques des substances que l'on veut mettre en évidence.

#### ✓ Réaction au noir soudan :

Le noir soudan possède une forte affinité pour les lipides et donne une coloration intense. Les lipides sont présents dans le cytoplasme des granuleux et des monocytes. La réaction positive au noir soudan se traduit par la présence de grains bruns foncés, est considérée comme positive si le taux de blastes positives est  $\geq 3\%$  des cellules blastiques. Elle est positive dans les LAM  $\geq 3\%$  et négative dans les LAL  $\leq 3\%$  (Ibba, 2012).

#### ➤ Colorations cytoenzymatiques

L'enzyme que l'on veut révéler est mise en présence de son substrat ; les réactions les plus utilisées sont :

##### 1. Myéloperoxydase (MPO)

- ✓ Mise en évidence de la MPO dans le cytoplasme des granuleux et des monocytes.
- ✓ En présence de peroxydase leucocytaire, la benzidine est oxydée par le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et donne un composé de couleur bleu vert, qui s'oxyde rapidement donnant une coloration brune.
- ✓ La réaction est positive si le % des blastes contenant des grains bleu est  $\geq 3\%$ .
- ✓ Elle est négative dans les LAL ( $<3\%$ ) et positive dans les LAM ( $\geq 3\%$ ).
- ✓ Dans les LAM permet la confirmation du caractère myéloïde des blastes par la mise en évidence de granulations positives.
- ✓ Dans les LAL elle a pour intérêt de distinguer une LAL d'une LAM indifférenciée : les réactions des MPO et des estérases sont négatives (Ibba, 2012).

##### 2. Les estérases non spécifiques

- ✓ Cette réaction permet la mise en évidence des estérases « enzymes qui catalysent l'hydrolyse des esters ». Le substrat utilisé est le Naphtol ASD acétate avec ou sans fluorure de sodium : qui est positif dans toutes les lignées

granuleuses et monocytaires et apparaît sous forme de granulations rouges ou bleues.

- ✓ Seuil de positivité = 3% (**Ibba, 2012**).

#### ➤ **PSA (Periodic Acid-Schiff)**

L'acide périodique Schiff met en évidence le glycogène et les mucopolysaccharides neutres intracellulaires. La coloration de PSA est positive dans les blastes de LAL avec une précipitation en grosses granulations ou en blocs en couronne sur un cytoplasme négatif (**Vardiman et al., 2002**).

#### **I.7.2.2. Immunophénotypage**

Réalisé par cytométrie en flux, il apporte des éléments diagnostiques et pronostiques importants. Il permet de déterminer, à l'aide d'anticorps monoclonaux (CD : Cluster de Différenciation), le type, le stade de maturation ainsi que l'existence ou non de marqueurs associés de chaque lignée (**Dalle et al., 2002**). La détermination du phénotype immunologique d'une leucémie répond à plusieurs objectifs (**Brette et al., 2004**) :

- ✓ Identifier la lignée en cause : les marqueurs les plus spécifiques sont l'expression intra-cytoplasmique de CD79a pour la lignée B, CD3 pour la lignée T, MPO pour la lignée myéloïde (mais certaines LAM sont MPO négatives [LAM0, LAM7]) (**Baruchel, 2003**).
- ✓ Déterminer le niveau de différenciation des cellules blastiques.
- ✓ Faire le diagnostic de certaines formes rares mais de pronostic péjoratif tel que les leucémies biphénotypiques exprimant à la fois des marqueurs de lignées myéloïdes et lymphoïdes B ou T.
- ✓ Rechercher un phénotype aberrant propre aux cellules leucémiques, utile dans le suivi du patient pour la détection d'une maladie résiduelle (**Baruchel, 2003**).

Cette analyse comporte la recherche systématique de (**Touzart, 2009**) :

- ✓ Marqueurs d'immaturation : HLA-DR, CD34, CD38.
- ✓ Marqueurs associés à la lignée lymphoïde T : CD2, CD3, CD4, CD5, CD7.
- ✓ Marqueurs associés à la lignée lymphoïde B : CD10, CD19, CD20, CD22.
- ✓ Marqueurs associés aux cellules NK : CD56.
- ✓ Marqueurs associés à la lignée myéloïde : CD33, CD13, CD14, CD15, CD117, CD11b, CD65.

### I.7.2.3. Biopsie ostéomédullaire

Rarement nécessaire pour le diagnostic, elle est surtout effectuée en cas d'échec de la ponction de la MO ou pour certaines formes dans lesquelles l'os est trop dur et la MO inespérable témoignant en général d'une myélofibrose associée (**Bauduer, 2019**).

### I.7.3. Examens biologiques à visée pronostique

#### I.7.3.1. Cytogénétique

- Pour les LAL, l'hyperdiploïdie confère un bon pronostic. À l'inverse, la t (9 ;22) ou chromosome philadelphie est un élément de pronostic très péjoratif. Sa fréquence augmente avec l'âge, 1/4 des LAM de l'adulte ont une t (9 ;22) (**Baranger et al., 2004**).
- Pour les LAM l'existence d'anomalies clonales peut être démontrée dans 70 à 90% des cas. Ce sont des anomalies acquises et certaines parmi elles sont spécifiques du type de LAM (**Merle-Berol et Fraff-Travernier, 2008**) :
  - ✓ La t (8 ;21) se retrouve typiquement au niveau des LAM2.
  - ✓ La t (15 ;17) se retrouve presque toujours au niveau des LAM3.
  - ✓ L'inversion du chromosome 16 est associée aux LAM4 à éosinophiles.

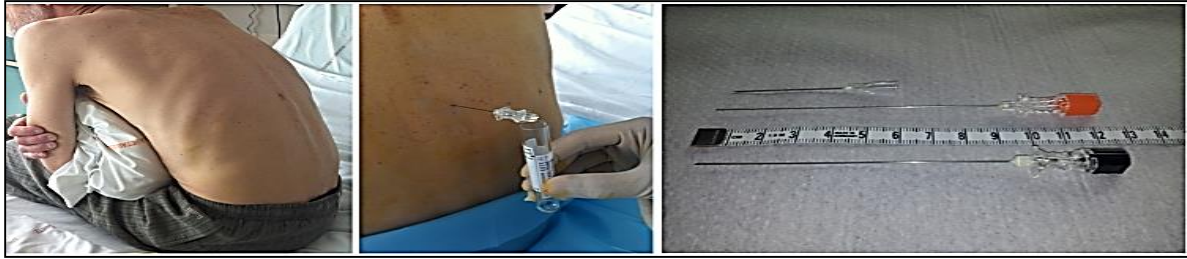
#### I.7.3.2. Biologie Moléculaire de leucémies aigüe

- **Anomalies moléculaires observées**
  - ✓ Dans les LAL, les anomalies moléculaires découvertes sont essentiellement celles qui résultent de translocations, qui peuvent être dérégulées de plusieurs façons. Ils peuvent se voir juxtaposées à un gène qui augmente leur activité. C'est le cas du gène c abl (situé en 9q22) lorsqu'il est juxtaposé au gène bcr (situé en 22q11) dans les LAL à t (9 ;22) (**Mugnereta et Charrin, 2002**).
  - ✓ Dans les LAM, de nombreuses mutations somatiques acquises ont été décrites. En routine, il est recommandé de réaliser un caryotype normal dans les LAM, pour la recherche de trois mutations : NPM1, ECBPA et FLT3 (**Charrine, 2002 ; Mrózek et al., 2007**).

#### I.7.3.3. Bilans d'extension

##### I.7.3.3.1. Ponction lombaire

Est un acte médical sous anesthésie locale entre la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> vertèbre lombaire afin de recueillir le liquide céphalorachidien (LCR) qui sera par la suite analysé (**figure 11**) (**Mauvieux et al., 2010**).



**Figure 11.** Bonne position pour la réalisation d'une position lombaire (Chevallier *et al.*, 2008).

#### I.7.3.3.2. Étude du liquide céphalorachidien

Elle permet de chercher la présence de cellules blastiques au niveau du LCR recueilli, témoignant d'une atteinte neuroméningée de mauvais pronostic, de plus elle permet de faire l'injection intrathécale de cytostatique (Claude, 2002).

#### I.7.3.3.3. Radiographie thoracique

Elle est obligatoire pour déceler un élargissement médiastin, présent chez 70 % des patients atteints de LAL T, des signes de leucostase en cas de forte hyperleucocytose, des images évoquant une infection (Vardiman *et al.*, 2009).

#### I.7.3.3.4. Echographie abdominale

Réalisée à la recherche d'adénopathies profondes, des épanchements intra-abdominaux ou pour confirmer la présence d'une hépato-splénomégalie qui n'est pas franche à l'examen clinique (Vardiman *et al.*, 2009).

### I.7.3.4. Bilans de retentissement

#### I.7.3.4.1. Bilan d'hémostase

Doit être fait de façon systématique pour dépister une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), une complication fréquente au cours de certains types de leucémies : LAL, LAM 4 et LAM 5. Elle est quasi constamment observée au cours de la LAM3. Il comporte : le temps de Quick, le dosage des cofacteurs II, V, VII, X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et de produits de dégradation du fibrinogène (Baruchel, 2003 ; Mullighan et Downing, 2009). La CIVD se caractérise par une baisse de fibrinogène, des PLQ, de certains facteurs de coagulation et la présence de complexes solubles (Imbert, 2002 ; Letestu et Valensi, 2003).

**I.7.3.4.2. Bilan biochimique**

À la recherche de toute anomalie métabolique qui doit être corrigée avant le début du traitement. Il comporte (**Baruchel, 2003**) :

- ✓ L'urée et la créatinine sanguine qui reflètent une insuffisance rénale secondaire à l'infiltration par des cellules blastiques.
- ✓ Une hypo- ou une hyperkaliémie, pouvant également entraîner une insuffisance rénale
- ✓ La calcémie qui est souvent diminuée, due à l'hyperphosphorémie libérée par les blastes.

**I.7.3.4.3. Bilan microbiologique**

En cas de fièvre, l'adulte doit subir les prélèvements selon les données cliniques (ECBU, prélèvement de gorge et de tout foyer infectieux, coproculture en cas de diarrhée), de façon systématique et des hémocultures répétées (**El Hentatia et al., 2009**).

**I.7.3.5. D'autres examens possibles**

Groupage : ABO et Rhésus, Bilan hépatique (**Touzart, 2009**).

*Chapitre II*  
*Traitements*

## II.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est une technique de traitement anticancéreuse basée sur l'administration de médicaments pharmacologiques qui agissent sur les cellules cancéreuses, soit en les détruisant ou en les empêchant de se multiplier. La combinaison de plusieurs molécules anticancéreuses augmente l'interaction entre la chimiothérapie et les cellules tumorales de plus, ils réduisent la probabilité que ces dernières développent une résistance aux médicaments, notamment les cellules de la MO sont souvent les plus sensibles à la chimiothérapie. En revanche, le principal inconvénient des molécules cytotoxiques est le manque de sélectivité puisqu'ils ne ciblent pas seulement les cellules tumorales, mais touchent toutes les cellules en cours de prolifération, en particulier celles qui se divisent souvent ou à renouvellement rapide comme les cellules médullaires (CSH). En effet, ces molécules fournissent une valeur clinique en termes de cytotase qui se manifeste par l'inhibition de la croissance des cellules tumorales en empêchant leurs multiplications ou la prévention des métastases en rétrécissant la tumeur plutôt que de cytotoxicité (**Hichey et al., 2013**).

Dans les LA, la chimiothérapie est le principal traitement qui conduit à la guérison. En l'absence de ce dernier, les LA conduisent à une mort rapide suite à des complications comme l'hémorragie. Il permet également d'éliminer les cellules leucémiques restantes, qui peuvent ne pas être actives mais pourraient commencer la régénération du pool de cellules cancéreuses et provoquer une rechute (**Maàrouf et Sedjal, 2013**).

## II.2. Différentes classes des anticancéreux dans les leucémies et leurs mécanismes d'actions

La classification des anticancéreux se fait en fonction de leurs cibles à l'échelle cellulaire ; cycle cellulaire, acide désoxyribonucléique (ADN), acide Ribonucléique (ARN) ou protéines. **Le tableau VII** énumère les agents de la chimiothérapie utilisés dans les LA ainsi leurs mécanismes d'action (**Fiard et Pavillet, 2015**).

**Tableau VII.** Molécules anticancéreuses utilisées dans le traitement des LA.

Classe des anticancéreux	Les molécules anticancéreuses	Mécanismes d'action	Effets secondaires
Les anti-métabolites	Aracytine (ARA-C)	- Ce sont des analogues structuraux des bases puriques, pyrimidiques et des coenzymes foliniques.	- Perte de cheveux. - Sang dans les urines. - Douleurs osseuses.

Tableau VII. Molécules anticancéreuses utilisées dans le traitement des LA.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ils inhibent l'ation des enzymes essentielles à la synthèse de l'ADN et de l'ARN.</li> <li>- Ils entraînent la mort des cellules tumorales (<b>Schweitzer et al., 1990</b>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irritation oculaire.</li> <li>- Dyspnée.</li> <li>- Adénocarcinome du pancréas métastatique.</li> <li>- Carcinome bronchique.</li> </ul>
Les anthracyclines	Daunorubicine (DNR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ils interagissent avec l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes, provoquant des changements de structure et de fonction des molécules d'ADN.</li> <li>- Ils provoquent une détorsion de l'ADN et donc un empêchement de la progression des ARN et ADN polymérase ainsi qu'une inhibition de la réplication et de la transcription (<b>Samuels et al., 1991 ; klaunig et al., 2010</b>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunodépression.</li> <li>- Anorexie.</li> <li>- Conjonctivite.</li> <li>- Erythrodysesthésie palmo-plantaire.</li> <li>- Chute des cheveux réversibles à l'arrêt du traitement.</li> <li>- Insuffisance cardiaque.</li> <li>- Possibilité d'azoospermie (absence de spermatozoïdes dans le sperme).</li> </ul>
Agents antimitotiques	Vincristine (VCR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les épreuves in vitro ont démontré que la vincristine possède un effet inhibiteur sur les fuseaux achromatiques.</li> <li>- Ils ont associé cette inhibition à une liaison réversible du médicament aux protéines des</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte de cheveux.</li> <li>- Constipation.</li> <li>- Maux de tête.</li> <li>- Fatigue.</li> <li>- Difficultés respiratoires.</li> <li>- Picotement des</li> </ul>

Tableau VII. Molécules anticancéreuses utilisées dans le traitement des LA.

		<p>microtubules et des fuseaux achromatiques.</p> <p>- La vincristine entraverait également la synthèse de l'ARN et stoppe la division cellulaire au stade de la métaphase (<b>Caufa et Farnaes, 2011</b>).</p>	<p>mains.</p> <p>-Neuropathie.</p> <p>- Épilepsies.</p>
Enzyme	L-asparaginase (L-asp)	<p>- La L-asparaginase exerce une activité antitumorale directement liée à son action catalytique sur l'hydrolyse de la L-asparagine extracellulaire en acide L-aspartique et en ammoniac. Cette action s'exerce sur certaines cellules néoplasiques incapables de synthétiser la L-asparagine nécessaire à leur croissance et qui doivent faire appel à la L-asparagine extracellulaire pour assurer leur développement (<b>Capizzi et al., 1970</b>).</p>	<p>- Réactions allergiques sévères.</p> <p>- Acidocétose diabétique.</p> <p>- Augmentation des taux d'ammonium et de cholestérol dans le sang.</p> <p>- Confusion, étourdissement, convulsions, coma, crise cardiaque.</p> <p>- Troubles de coagulation.</p> <p>- Troubles hépatiques et digestives.</p> <p>- Nausées et vomissements.</p>
Corticoïdes	Solumedrol	<p>- Les glucocorticoïdes peuvent faire partie du protocole de traitement de certaines formes de LAL en raison de leur action</p>	<p>- Diminution de la réponse aux infections.</p> <p>- Augmentation du risque infectieux.</p>

Tableau VII. Molécules anticancéreuses utilisées dans le traitement des LA.

		<p>sur le tissu lymphoïde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Possèdent différents effets ;</li> <li>✓ Effet immunosuppresseur.</li> <li>✓ Effet pro- apoptotique.</li> <li>✓ Effet anti-inflammatoire</li> </ul> <p><b>(Aslangul et Le Jeune, 2012).</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulcère gastroduodéal.</li> <li>- Hyperglycémie.</li> <li>- Révélation d'un diabète latent.</li> <li>- Rétention hydrosodée, hypertension artérielle, hypokaliémie.</li> <li>- Abaissement du seuil épileptogène et risque de survenue de crises épileptiques sur terrain fragile.</li> </ul>
--	--	---	---

### II.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

#### II.3.1. Leucémie aigüe lymphoïde

En raison de la fréquence élevée des rechutes chez les adultes atteints de LAL, la greffe des CSH a été proposée comme une stratégie visant à améliorer les résultats des traitements utilisés (Thomas, 2003). Malgré une amélioration des résultats de la chimiothérapie dans le traitement des LAL de l'adulte, le pronostic global de la maladie reste sévère. L'allogreffe de la MO est systématiquement proposée pour toutes les LAL au-delà de la première rémission mais aussi en première ligne thérapeutique en présence de critères d'agressivité de la maladie (Gökbuget et Hoelzer, 2009).

Néanmoins plusieurs études ont montré un bénéfice à l'allogreffe pour les patients à haut risque (Faderl *et al.*, 2010). L'autogreffe des CSH est un traitement utilisé chez les patients à haut risque, qui n'ont pas un donneur apparenté (frère ou sœur) ou ayant une contre-indication pour l'allogreffe (Thomas *et al.*, 2004 ; Thomas et Theibaut, 2004). Malgré des taux de survie à long terme entre 27 à 57%, la place de l'autogreffe en première rémission complète reste très discutée. En revanche, le taux de rechute après une autogreffe reste de l'ordre de 50 % (Theibaut *et al.*, 2000 ; Gökbuget et Hoelzer, 2002 ; Thomas, 2007).

### II.3.1.1. Nouvelles stratégies thérapeutiques

Le développement de nouveaux agents et de nouvelles stratégies thérapeutiques paraît indispensable pour modifier l'évolution des LA. Plusieurs nouveaux agents semblent intéressants pour leur activité dans les LAL. Des analogues nucléotidiques, une nouvelle formulation des agents chimio thérapeutiques existants, des anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes associés aux cellules leucémiques et des thérapies moléculaires ont été ajoutés à certains régimes de LAL (**tableau VIII**) (**Thomas, 2007**).

L'administration de composants chimio thérapeutiques sous forme liposomale modifie les propriétés pharmacologiques et la toxicité du produit généralement dans le sens d'une augmentation d'efficacité et d'une diminution de toxicité (**tableau VIII**) (**Pautas et al., 2007**).

**Tableau VIII.** Nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement des LAL (**Thomas, 2007**).

Mode d'action	Agents thérapeutiques
Nouveaux analogues des nucléosides	- Nelarabine, fludarabine, decitabine, clofarabine
Formes pégylées	- Asparaginase pégylée
Agents liposomaux	- Anthracyclines liposomale - Vincristine liposomale - Cytarabine liposomale
Inhibiteurs des tyrosines kinase	- Imatinib mesylate, BMS-354825, AMN-107 - Inhibiteurs de la farnesyl transférase - Inhibiteurs de FLT3
Inhibiteurs de NFκB	- Triptolide
Inhibiteurs de mTOR	- Rapamycine, CCI-779, RAD001, AP-23573
Inhibiteurs de purine nucléoside Phosphorylase	- Forodesine hydrochloride (BCX-1777)
Anticorps monoclonaux	- Anti-CD20 - Anti-CD22 - Anti-CD52 - Her-2/neu (trastuzumab) - Anti-CD19 + ricine/génistéine

### II.3.2. Leucémie aigüe myéloïde

Une greffe de cellules souches est une méthode de remplacement des CSH anormaux (à l'origine de la LAM) détruites préalablement par chimio et/ou radiothérapie (**Mauvieux et al., 2010**). Bien que l'allogreffe de CSH soit la thérapie en post-rémission la plus fréquente dans les LAM à faible risque, la place de l'allogreffe de CSH dans le traitement des LAM à risque intermédiaire est débattue dans la littérature, la chimiothérapie ou l'autogreffe étant également considérées comme susceptibles de prolonger la survie à long terme, bien que le risque de rechute soit plus élevé que celui observé après allogreffe de CSH (**Keating et al., 2013**).

Cette greffe peut être :

- **Allogénique** : les cellules sont prélevées chez un donneur sain HLA identique ou comparable, familial ou non. L'allogreffe est précédée par une préparation chimio-et/ou radiothérapie à visée cytotoxique, mais elle a également un effet curatif propre du fait la réaction immunitaire anti-leucémique du greffon. Par contre, elle est responsable d'une mortalité toxique élevée (autour de 15%) ne peut pas être proposée aux sujets âgés.
- **Autogreffe** : les cellules sont prélevées chez le malade en rémission. Dans ce cas, on ne bénéficie pas l'effet immunitaire anti-leucémique et le seul intérêt de l'autogreffe est de pouvoir réaliser une préparation à une chimio/radiothérapie intensive (**Mauvieux et al., 2010**).

*Chapitre III*  
*Effets indésirables de la*  
*chimiothérapie*

### III.1. Effets hématologiques

La toxicité hématologique, parmi les effets secondaires les plus précoces ainsi plus fréquente des médicaments anticancéreux. Cette toxicité porte essentiellement sur la lignée érythrocytaire et aboutit à une anémie, elle touche également la lignée granulocytaire en provoquant une neutropénie et les thrombocytes qui engendre une thrombopénie (**Husson et al., 1994**).

#### III.1.1. Anémie

Selon l'OMS, l'anémie est définie par un taux d'hémoglobine (Hb) pondérale inférieur à 11g/dl chez la femme et 12 g/dl chez l'homme, Hb est contenue dans les GR et permet de transporter l'oxygène vers tous les organes du corps. Des millions d'érythrocytes sont produits chaque jour pour remplacer ceux qui sont normalement détruits. Ils sont fabriqués par la MO est nécessitent différents éléments apportés par l'alimentation : le fer, vitamine B12, et vitamine B9 (**tableau IX**) (**Husson et al., 1994**).

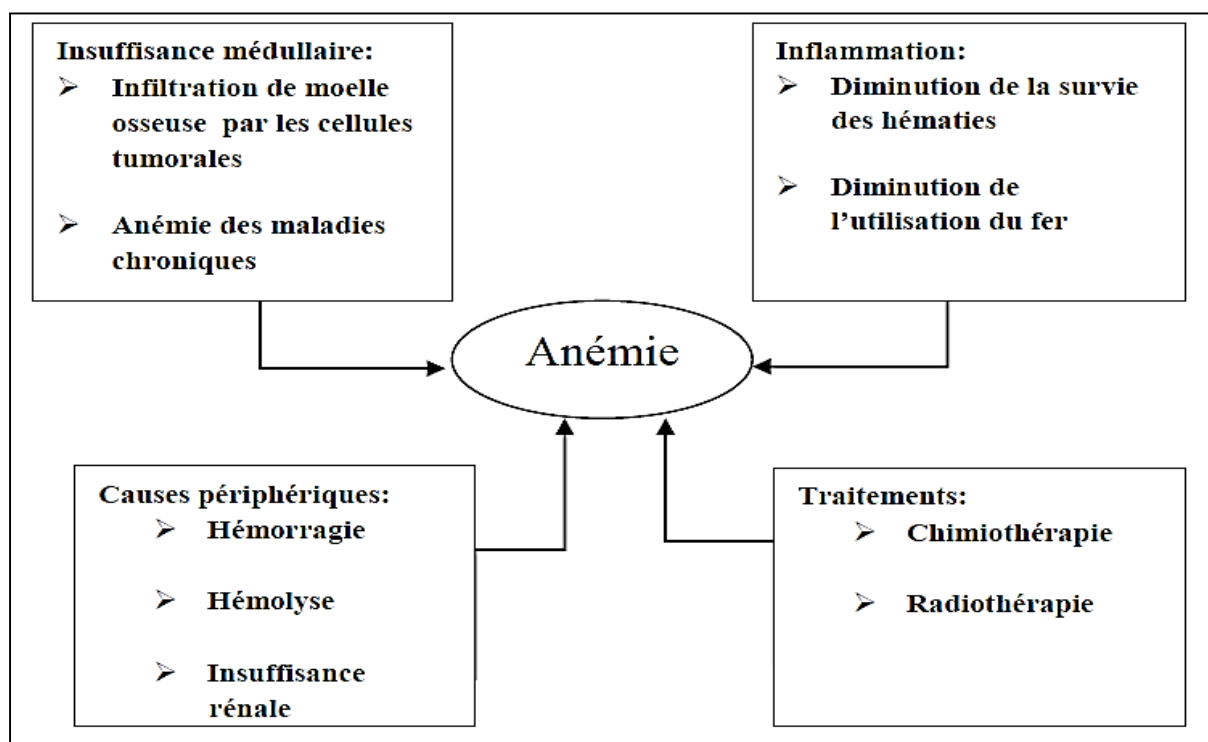
**Tableau IX.** Les grades de l'anémie selon l'OMS (**Husson et al., 1994**).

Grades de l'OMS	Taux d'HB
Grade 1	9.5-10.9
Grade 2	8-9.4
Grade 3	6.5-7.9
Grade 4	<6.5

De nombreuse étiologie de cette maladie chez un patient atteint d'une LA sont possibles, celles liées à la maladie elle-même (le syndrome hémorragique, le syndrome hémolytique et les carences vitaminiques) ou être provoquée par la chimiothérapie à cause de sa toxicité sur les précurseurs médullaires des GR (**Carol, 2017**). La réflexion actuelle sur la cause de l'anémie suggère que l'inflammation associée à la malignité et favorise la libération des cytokines telles que l'interleukine (IL-1), (IL6), l'interféron  $\gamma$  et le facteur de nécrose tumorale (TNF-  $\alpha$ ) qui sont des médiateurs importants de l'anémie liée au cancer (**Abdel-Razeq, 2000**). Pour cause, ces cytokines inflammatoires inhibent la production endogène de l'érythropoïétine par le rein et réduisent la différenciation et la survie des précurseurs des érythrocytes dans la MO. Par ailleurs, elles conduisent à une carence fonctionnelle en fer (un défaut de réutilisation du fer par les macrophages de la MO) (**Mercardante et al., 2000**).

En outre, les mécanismes de l'anémie induite par les médicaments anticancéreux chez les patients atteints d'un cancer comprennent : la mort cellulaire, le blocage ou le retard des

facteurs hématopoïétiques, le dommage oxydant des cellules matures hématopoïétiques et myélodysplasiques à long terme, cela se produit le plus fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie hautement myélosuppressive (Abdel-Razeq, 2004). L'effet myélosupresseur de la chimiothérapie cytotoxique est souvent cumulatif, ce qui conduit à l'augmentation de l'incidence et la gravité de l'anémie avec des cycles consécutifs de chimiothérapie. Ainsi que la néphrotoxicité des agents anticancéreux tels que le cisplatine qui peut conduire à la persistance de l'anémie par la diminution de la production érythropoïétine rénale (figure 12) (Mercadante *et al.*, 2000).



**Figure 12.** Physiopathologie de l'anémie cancéreuse (Tiotiu, 2015).

Le traitement anti cancéreux agit sur les précurseurs médullaires des érythrocytes qui possèdent un renouvellement cellulaire élevé. Ces derniers ont une demi-vie plus longue (120 jours) que les autres éléments du sang, ils sont moins affectés par la chimiothérapie. L'anémie n'apparaît qu'après une accumulation de doses de plusieurs cures. La toxicité est inconstante et varie suivant les individus, les médicaments utilisés, les doses et le nombre de cures. L'anémie est en générale normocytaire (érythrocytes de taille normale), parfois macrocytaire. Elle est normochrome ou hypochrome (taux d'Hb diminué) avec un taux de réticulocytes (érythrocytes immature) bas et une mauvaise utilisation du fer (diminution du fer sérique et de la saturation de la transferrine, malgré un taux normal de ferritine) (Poirot, 2014).

### III.1.2. Thrombopénie

La thrombopénie est également une complication hématologique attendue des patients subissant une chimiothérapie myélosuppressive ; elle est définie par la diminution du nombre de PLQ au-dessous de 150 G/L (quel que soit l'âge). La chute de thrombocytes est le résultat d'une accumulation des doses de certains anticancéreux (Tia *et al.*, 2015). Les thrombocytes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase, ils permettent l'arrêt des saignements lors de lésions vasculaires. Deux mécanismes sont à l'origine de la chute des thrombocytes ; Elle est due à :

- Une toxicité cumulative des anticancéreux sur la lignée mégacaryocytaire.
- Certains anticancéreux qui provoquent des thrombopénies non cumulatives par toxicité spécifique sur les thrombocytes.

La baisse se fait dans la 2<sup>ème</sup> à la 4<sup>ème</sup> semaine après la cure de chimiothérapie, le retour à la normale est lent et peut aller jusqu'à la 6<sup>ème</sup> semaine. Le risque principal de la thrombopénie est l'hémorragie non corrélée au taux de thrombocytes mais devenant importante lorsque la thrombopénie chute sous 30 G/L. La transfusion plaquettaire est recommandée à partir de 20 éléments/ml en cas d'hémorragie suivie d'un arrêt de l'administration du traitement (tableau X) (Carol, 2017).

**Tableau X.** Les grades de thrombopénie selon l'OMS (Carol, 2017).

Grades de l'OMS	Taux de PLQ G/L
Grade 1	75 à 99
Grade 2	50 à 75
Grade 3	25 à 50
Grade 4	<25

### III.1.3. Neutropénie

La neutropénie est définie par une baisse de polynucléaires neutrophiles en dessous d'un seuil de 1G/L, sa gravité dépend de sa sévérité et de sa durée (moins de sept jours, ce qui est le cas notamment durant les chimiothérapies pour les tumeurs solides, et de longue durée (supérieure à sept jours) concernent essentiellement la chimiothérapie d'induction et de consolidation des leucémies aiguës (Even, 2010). Cette atteinte du système immunitaire a été approuvée par une augmentation du nombre des malades neutropéniques et leurs expositions aux infections après un traitement par les médicaments cytostatiques. La disponibilité des facteurs de croissance hématopoïétiques granulocytaires et les progrès de l'antibiothérapie ont été employés pour le traitement préventif des neutropénies fébriles et la prise en charge de l'aplasie (Madelaine *et al.*, 2008). La détermination du grade de neutropénie constitue un des

paramètres majeurs dans la décision de débiter ou retarder une cure ou de modifier les doses (tableau XI) (Daly-Schiveitzer, 2008).

**Tableau XI.** Les grades de neutropénie selon l'OMS (Daly-Schiveitzer, 2008).

Grades de l'OMS	Taux de neutrophile G/L
Grade 1	1.5 à 1.9
Grade 2	1 à 1.4
Grade 3	0.5 à 0.9
Grade 4	<0.9

#### III.1.4. Leucopénie

La leucopénie correspond à une diminution de la quantité des leucocytes présents dans le sang, on parle de leucopénie lorsque sa quantité est sous le seuil des 4 G/L. Les leucocytes se déclinent en différentes cellules : les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires basophiles, les lymphocytes et les monocytes. Chacune de ces cellules jouent un rôle spécifique contre les agressions et les infections. Ces cellules - nécessitent la surveillance la plus scrupuleuse (Kohler, 2010). La chimiothérapie anticancéreuse a une action toxique sur les précurseurs médullaires des leucocytes ayant un renouvellement cellulaire élevé. La diminution du taux de leucocytes apparaît en général entre le 7ème et le 10ème jour après la cure de chimiothérapie, pour devenir minimal entre le 14ème et le 18ème jour avant d'augmenter à partir du 21ème jour et revenir à la normale le 28ème jour (Bogani *et al.*, 2017).

#### III.2. Effets biochimiques

L'effet du traitement anticancéreux sur les paramètres biochimiques notamment les molécules intervenantes dans la métabolisation des médicaments, La créatininémie et les enzymes hépatiques était le but de plusieurs travaux.

##### III.2.1. Lactate déshydrogénase

Lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme qui participe dans le processus de la glycolyse des cellules vivantes notamment les GR. Elle est considérée comme une enzyme clinique voir son utilisation pour suivre le développement des cellules tumorales et prédire leurs réponses au traitement par la chimiothérapie chez les patients cancéreux (Muninathan *et al.*, 2015).

**III.2.2. Glutathion**

Le glutathion est une substance intracellulaire qui intervient dans un certain nombre de réactions de détoxification cellulaire et d'élimination d'espèces réactives d'oxygène (ERO). La DNR est un agent chimiothérapeutique connu pour interagir avec cette molécule. Cette drogue provoque une altération de l'interaction de cette enzyme avec son substrat (**Nishie, 1988**).

**III.2.3. Toxicité rénale**

Le rein est un organe impliqué dans l'élimination des médicaments, toute défaillance de celui-ci peut contre-indiquer l'utilisation temporaire ou définitive d'une chimiothérapie chez un patient donné. Les deux effets secondaires néphrotoxiques les plus courants des agents anticancéreux sont l'insuffisance rénale aiguë et l'hypomagnésémie (**Oun et al., 2018**). Il faut rappeler que le traitement par la DNR peut être associé à un syndrome hémolytique et urémique. Ce dernier représente le principal effet secondaire rénal souvent grave. Le diagnostic de ce syndrome repose sur l'aggravation d'une anémie hémolytique avec présence de schizocytes sur le FS avec une thrombocytopenie (**Launay-Vacher, 2008**).

**➤ Créatininémie**

L'analyse de la créatinémie (taux de créatinine) permet d'avoir des informations sur le fonctionnement des reins. La créatinine est produite par les reins après dégradation de la créatine. L'altération de la fonction rénale secondaire aux anticancéreux peut s'exprimer sous toutes les formes connues d'atteintes rénale. Cette toxicité doit être vérifiée avant le début du traitement et limitée par la bonne évaluation de la fonction rénale des patients. Il a été démontré que l'atteinte rénale au cours du traitement anticancéreux est caractérisée par une élévation rapide de la créatinine. Elle peut survenir au bout d'une semaine ou plus particulièrement si le patient a continué le traitement après le début des symptômes (**Launay-Vacher, 2008**).

**III.2.4. Toxicité hépatique****➤ Enzymes hépatiques**

L'aspartate aminotransférase (ASAT) : (EC 2.6.1.2) et l'alanine aminotransférase (ALAT) : (EC 2.6.1.1), ainsi que la phosphatase alcaline liquide (PAL) sont des enzymes synthétisées plus au moins par les hépatocytes. L'ALAT est considérée comme l'enzyme la plus spécifique et la plus sensible pour un diagnostic hépatique par rapport à l'ASAT et la

PAL. L'ALAT est plus abondante dans les hépatocytes, et à moindre mesure dans les autres tissus tels que le tissu cardiaque. En effet, ces enzymes sont relâchées et libérées par les hépatocytes en cas de lésions ou nécroses hépatocellulaires. Ces lésions et les autres perturbations hépatiques peuvent être engendrées par l'action de plusieurs agents de chimiothérapie (**Rahman et al., 2014**).

# *Partie expérimentale*

# *Matériel et méthodes*

## **I.1. Matériel**

### **I.1.1. Appareils et équipements utilisés**

Les équipements utilisés dans notre étude sont les suivants : automate de la formule numérique sanguine (Sysmex KX-21N), tubes EDTA (Éthylène Diamine Tétracétique Acid), portoirs, tubes héparine, micropipette, eppendorf, hotte à flux laminaire, centrifugeuse (Hettich-Rotofix 32A), automate (Roche-cobas 6000).

#### ➤ **Automates des analyses biochimiques (cobas 6000)**

C'est un analyseur multiparamétrique appelé aussi analyseur de chimie clinique, à accès aléatoire, entièrement automatisé, permet de doser des métabolites présents dans les différents liquides biologiques (sang ; urine ; LCR ; liquide d'épanchement, etc). C'est un outil puissant pour un laboratoire de diagnostic complètement automatisé, il est optimisé pour les charges de travail à haut débit en utilisant une combinaison :

- D'un module (ISE + analyses photométrique) (module c 501)
- D'un module d'analyses immunologiques (module 601).

Il est doté de deux modules d'analyses ; un module de spectrophotométrie et un module de potentiométrie.

#### ➤ **Avantages**

1. Offre une technologie avancée de nombreuses fonctions automatisées qui permettent d'améliorer la productivité des laboratoires.
2. Résultats rapides et fiables.
3. Les réactifs sont prêts à l'emploi.
4. L'importante stabilité des réactifs, ce qui assure la fiabilité optimale.
5. Permet l'identification des caillots.
6. Une gestion efficace et sécurisée des déchets.
7. Facile à utiliser, permettant à chaque technicien de réaliser tout type de test.
8. Temps de traitement court et débit élevé grâce à un support d'échantillon uniforme.

#### ➤ **Inconvénients**

1. Volumineux.
2. Sa maintenance journalière est longue.



- 1- Unité centrale
- 2- Module 501
- 3- Module 601
- 4- Unité de contrôle

**Figure 13.** Automate « Cobas 6000 » du laboratoire central de biochimie « CHU- Nedir Mohamed ».

**I.1.2. Produits et réactifs utilisés**

Les réactifs biochimiques utilisés dans cette étude sont sous forme de cassettes sauf le réactif utilisé en hématologie, ils sont résumés dans le **(tableau XII)**.

**Tableau XII.** Les produits utilisés selon les fiches techniques respectives.

Type de dosage	Composition
Analyses hématologiques	- Réactifs FNS ; Lyses (hemolynac-5, cyanide free), détergents (detecto terge TM), solution clean isoterge.
Dosage sanguin de l'urée	- TRIS, 2-oxoglutarate, NADH, ADP, Uréase, GLDH, Azide de sodium, pH. - Le réactif contient des stabilisateurs non réactifs.
Dosage sanguin de la créatinine	- R1 ; Tampon, enzymes et HTIB, flacon A (liquide). - R2 ; SR Tampon, enzymes, amino-4 phénazone, flacon C (liquide).

**Tableau XII.** Les produits utilisés selon les fiches techniques respectives.

Dosage sanguin d'ASAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- R1 ; Enzyme, flacon A (liquide)</li> <li>- R2 ; SR NADH, flacons B et C (liquide)</li> </ul>
Dosage sanguin d'ALAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- R1 ; Enzyme, flacons A et B (liquide)</li> <li>- R2 ; SR NADH, flacon C (liquide).</li> </ul>
Dosage sanguin de PAL	Cassette ALP2S <ul style="list-style-type: none"> <li>- R1 ; Tampon/activateurs, flacon A (liquide).</li> <li>- R2 ; SR Substrat, flacon C (liquide).</li> </ul> Cassette ALP2L <ul style="list-style-type: none"> <li>- R1 ; Tampon/activateurs, flacons A et B (liquide)</li> <li>- R2 ; SR Substrat, flacon C (liquide)</li> </ul>

### I.1.3. Agents de la chimiothérapie

Les différents agents de la chimiothérapie administrés aux patients atteints des LAM ou des LAL sont tous disponible au niveau de la pharmacie de CHU « Nedir Mohamed », Tizi-Ouzou. Le **tableau XIII** énumère les différentes molécules anticancéreuses administrées pendant les cures de chimiothérapie.

**Tableau XIII.** Différentes molécules anticancéreuses administrées aux patients atteints d'une LA.

<b>Molécules anticancéreuses /dose administrée</b>	
<b>Protocole Linker « LAL »</b>	<b>Protocole LAnL « LAM »</b>
Daunorubicine	Daunorubicine
Vincristine	Aracytine
L-Asparaginase	-
Solumedrol	-

## **I.2. Méthodes**

### **I.2.1. Patients**

Les patients sont admis au sein de CHU de Tizi-Ouzou au service d'hématologie pour recevoir leurs cures de chimiothérapie. La période de la sélection des patients a été réalisée du 16/05/2021 au 03/10/2021 au sein du même service (nous avons arrêté notre pratique pendant le mois d'août et septembre à cause du pic de COVID-19). Ces patients ont reçu leurs traitements selon les protocoles indiqués par les onco-hématologues et ceci selon le type de leucémie LAM ou LAL. Tous les patients ont reçu un traitement symptomatique composé d'antibiotiques (Claforan, Tienam, Amikacine, Vancomycine, Ciprolon, Pyostacine), de corticoïdes (Prednisolone, dexamétasone) et d'antiparasitaire (Flagyl).

### **I.2.2. Sélection des patients atteints des leucémies aigües**

Il s'agit d'une étude prospective, dont le nombre de patients pris en considération durant la période de notre stage est de 31 patients hospitalisés. L'âge moyen des patients est de 37 ans avec des extrêmes de 16 ans et de 72 ans ; 17 patients de sexe masculin et 14 de sexe féminin. Ce nombre est limité par rapport à la gravité de la maladie et ses imprévues qui peuvent induire à une mort avant le commencement de la chimiothérapie. De plus, les prélèvements sanguins et analyses hématologiques de ces patients étaient effectués au niveau du service d'hématologie, tandis que les analyses biochimiques ont été réalisées au niveau du laboratoire central de biochimie au CHU de Tizi-Ouzou. Il faut savoir que toutes les pratiques de cette étude étaient effectuées après le consentement donné par le conseil médical de l'établissement.

### **I.2.3. Protocole de la chimiothérapie adapté**

Les protocoles de la chimiothérapie utilisés sont très hétérogènes et dépendent du type de leucémies et de son stade d'évolution. Alors, les hématologues notamment les oncologues, avant qu'ils prescrivent un protocole de chimiothérapie donné, se renseignent sur les caractéristiques des patients à savoir l'âge, le sexe, le poids et la taille, les antécédents familiaux mais aussi ils prennent en considération la nature et la gravité de la leucémie (le stade, le grade) ainsi que la présence d'éventuelles métastases. D'autre part, les hématologues doivent contrôler avant chaque cure les bilans pré-thérapeutiques « FNS, bilan hépatique, rénal et métabolique, sérologie virale, échographie cardiaque » des patients effectués le jour

même. Le patient bénéficie d'une consultation infirmière durant laquelle des explications lui sont données sur le déroulement de la cure et sur le type de produit qu'il recevra ainsi qu'au préalable ses effets secondaires.

#### **I.2.4. Préparation des produits cytotoxiques**

La préparation magistrale des doses de chimiothérapie est réalisée après une prescription médicale individuelle reposée sur la taille, le poids et l'état clinique du patient. Cette préparation est effectuée par un personnel (biologistes) formé à l'usage des produits cytotoxiques et à la reconstitution des médicaments stériles. Elle est faite de manière extemporanée au sein d'une unité de préparation des cytotoxiques (sous hotte à flux laminaire en suivant les conditions de sécurité) (**figure14**). Cette opération est réellement une dilution de ces agents anticancéreux avant leurs administrations aux patients. En effet, le manipulateur sous une hotte prélève un volume prescrit de médicament à l'aide d'une seringue de différents volumes, et le dilué soit dans une solution de glucose à 5 % ou bien dans une solution salée à 0.9%, selon les recommandations de laboratoire fabricant. Enfin, le contenu de ces poches préparées est administré aux patients par perfusion intraveineuse au sein du même service. La perfusion doit-être déroulée à des conditions optimales à savoir : absence d'obstacles dans la voie veineuse profonde, réglage de débit suffisant pour la perfusion, absence d'extravasation.



**Figure 14.** Photographies de la préparation des produits cytotoxiques au service d'hématologie CHU de Tizi-Ouzou.

#### **I.2.5. Analyses des paramètres hématologiques**

Le sang est collecté dans des tubes EDTA puis analysé à l'aide d'un automate (**Figure15**) qui apporte des informations quantitatives et qualitatives sur les cellules sanguines. Nous tenons compte dans notre étude seulement du nombre de GB, le taux d'Hb et le nombre de PLQ.



**Figure 15.** Les photographies d'hémogramme du laboratoire d'hématologie CHU Tizi-Ouzou

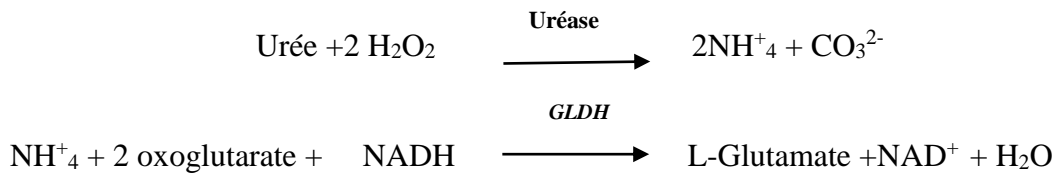
### **I.2.6. Analyses des paramètres biochimiques**

Les échantillons du sang collectés dans des tubes héparines étaient centrifugés pendant 3 min à 4000 RPM. Le plasma récupéré était utilisé pour effectuer des analyses biochimiques à savoir le bilan rénal (la créatinine, l'urée) et le bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL) par l'automate cobas 6000.

#### **I.2.6.1. Dosage sanguin d'urée**

➤ Principe de la méthode

Test cinétique utilisant l'uréase et le glutamate déshydrogénase. Sous l'action de l'uréase, l'urée est hydrolysée en ammoniac et carbonate. Lors d'une seconde réaction, le 2-oxoglutarate réagit avec l'ammoniac en présence de glutamate déshydrogénase (GLDH) et de la coenzyme hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) pour former du L-glutamate. Dans cette réaction, deux moles de NADH sont oxydées en NAD<sup>+</sup> pour chaque mole d'urée hydrolysée. La vitesse de diminution du NADH est directement proportionnelle à la concentration en urée de l'échantillon. Elle est déterminée en mesurant l'absorbance à 340 nm.



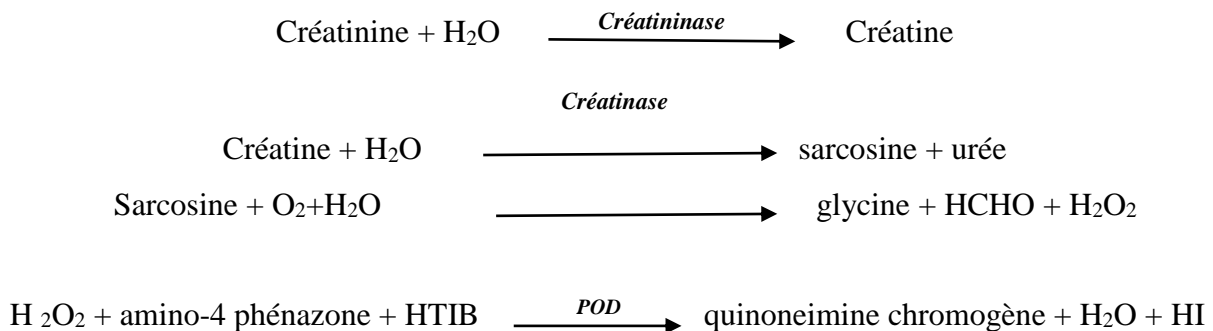
### I.2.6.2. Dosage sanguin de la créatinine

Le dosage sanguin de la créatinine est préconisé pour diagnostiquer une éventuelle altération de la fonction rénale.

- Principe de la méthode

Méthode enzymatique colorimétrique ;

La méthode enzymatique est fondée sur la détermination de l'eau oxygénée après transformation de la créatinine à l'aide de créatininase, créatinase et sarcosine-oxydase. L'eau oxygénée libérée réagit avec l' amino-4 phénazone et l'HTIB pour former une quinoneimine chromogène.

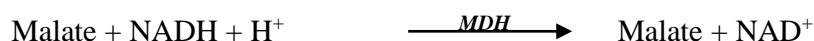


L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à l'activité de la créatinine et est mesurée par photométrie. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.

### I.2.6.3. Dosage sanguin d'alanine amino-transférase

- Principe de la méthode

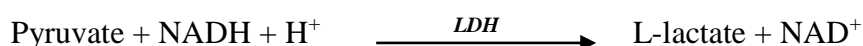
Selon la méthode de la Fédération Internationale de Chimie Clinique (IFCC), la détermination cinétique de l'activité de l'ASAT est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. L'enzyme ASAT catalyse la réaction entre l'aspartate et  $\alpha$ -cétoglutarate pour former l'oxaloacétate et glutamate. L'oxaloacétate formé est réduit par le cofacteur NADH en présence de malate déshydrogénase (MDH). Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité ASAT dans l'échantillon.



#### **I.2.6.4. Dosage sanguin d'aspartate amino-transférase**

➤ Principe de la méthode

Selon les recommandations d'IFCC avec pyridoxal phosphate. L'ALT catalyse la réaction entre la L-alanine et le 2-oxoglutarate. Le pyruvate formé est réduit par le NADH, dans une réaction catalysée par LDH, pour former du L- lactate et du NAD<sup>+</sup>. Le pyridoxal phosphate agit comme une coenzyme dans la transamination. Il garantit une activation enzymatique complète. La vitesse initiale de formation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'ALT. Elle est mesurée par la diminution de l'absorbance à 340 nm.



#### **I.2.6.5. Dosage sanguin de la phosphatase alcaline**

➤ Principe de la méthode

Le dosage de la PAL permet d'apprécier le bon fonctionnement hépatique ainsi qu'une éventuelle lésion hépatocytaire. Test colorimétrique selon une méthode standardisée. En présence d'ions Mg<sup>++</sup> et Zn<sup>++</sup>, le p-nitrophénylphosphate est scindé par les phosphatases alcalines en phosphate et p-nitrophénol.



#### **I.2.7. Analyses statistiques**

Les résultats sont exprimés en moyenne ± S.E.M. Les moyennes et les erreurs moyennes standards sont calculées par le logiciel « **Graph pad** ». Le test de Student's a été utilisé pour comparer la différence avant et après traitements. Les valeurs de p<0,05 ont été considérées comme significatives.

# *Résultats*

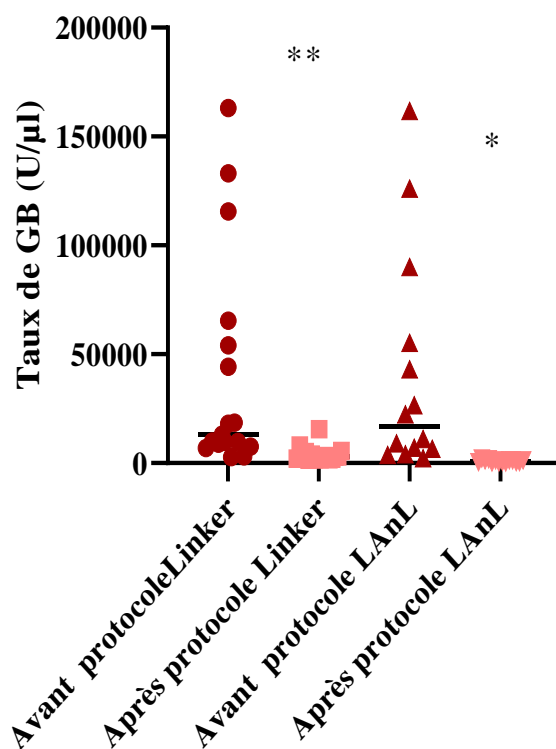
Au cours de notre étude, nous avons évalué l'effet direct des agents de chimiothérapie sur le profil hématologique et biochimique. Cette étude a été réalisée après une cure de 28 jours de chimiothérapie (« **protocole Linker** ») pour les LAL et de 10 jours pour les patients âgés de 16 à 55 ans et 7 jours pour ceux dont l'âge se situe entre 56 et 70 ans pour les LAM (« **protocole LAnL** »). Il est important de signaler qu'en raison de l'hétérogénéité des protocoles de chimiothérapie utilisés dans les LA, les résultats sont exprimés en fonction du type du traitement administré.

### II.1. Etude de l'effet du traitement anticancéreux sur le profil hématologique

Pour étudier et évaluer l'effet de différents traitements anticancéreux utilisés en clinique humaine sur le profile hématologique, nous avons réalisé un hémogramme « FNS » avant et après l'administration du traitement anticancéreux chez une cohorte de patients hospitalisés au CHU de Tizi-Ouzou. Nous avons donc déterminé le taux de GB, d'Hb et de PLQ chez ces patients.

#### II.1.2. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur les variations du nombre des globules blancs

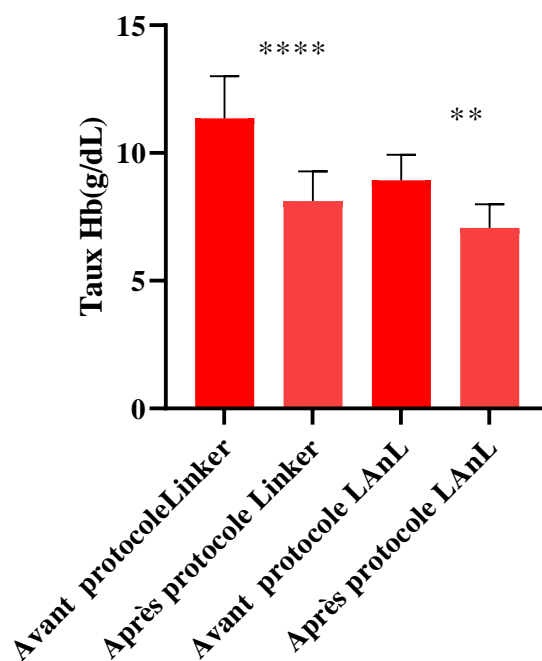
Nos résultats montrent une diminution significative du taux des GB chez les patients atteints de LAL traités avec le protocole **Linker** ( $p = 0.0085$ ) et chez les patients atteints de LAM ( $p = 0.0119$ ) après un traitement selon le protocole **LAnL** (**figure 16**).



**Figure 16.** Effet de la chimiothérapie sur le nombre des GB chez les patients atteints d'une LAL ou LAM. Une analyse du nombre de GB a été réalisée chez des patients atteints de LAL ou LAM avant et après un traitement chimio thérapeutique. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  S.E.M. \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

### II.1.3. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur la teneur en hémoglobine

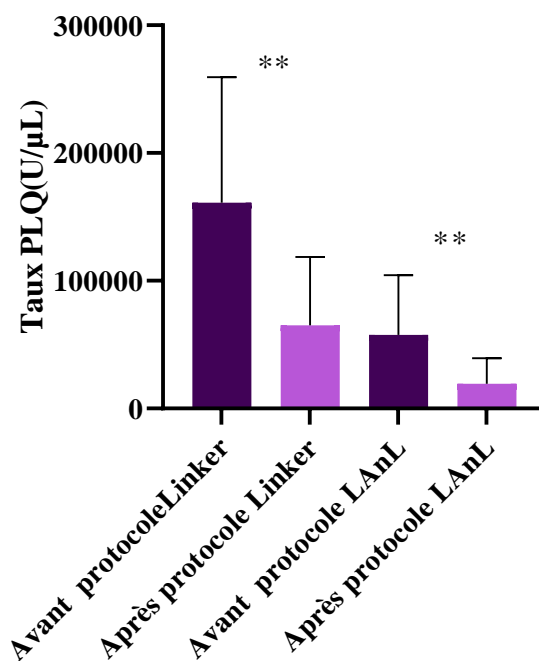
Nos résultats montrent une diminution significative du taux d'Hb chez les patients atteints de LAL traités avec le protocole **Linker** ( $p < 0.0001$ ) et chez les patients atteints de LAM  $p < 0.0001$ ) après un traitement selon le protocole **LAnL** (**figure17**).



**Figure 17.** Effet de la chimiothérapie sur la teneur en Hb chez les patients atteints d'une LAL ou LAM. Une analyse du taux d'Hb a été réalisée chez des patients atteints de LAL ou LAM avant et après un traitement chimio thérapeutique. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  S.E.M.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*\*  $p < 0,001$ .

#### II.1.4. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur le taux des plaquettes

Nos résultats montrent une diminution significative du taux des PLQ chez les patients atteints de LAL traités avec le protocole **Linker** ( $p = 0.0025$ ) et chez les patients atteints de LAM ( $p = 0.0026$ ) après un traitement selon le protocole **LAnL** (**figure18**).



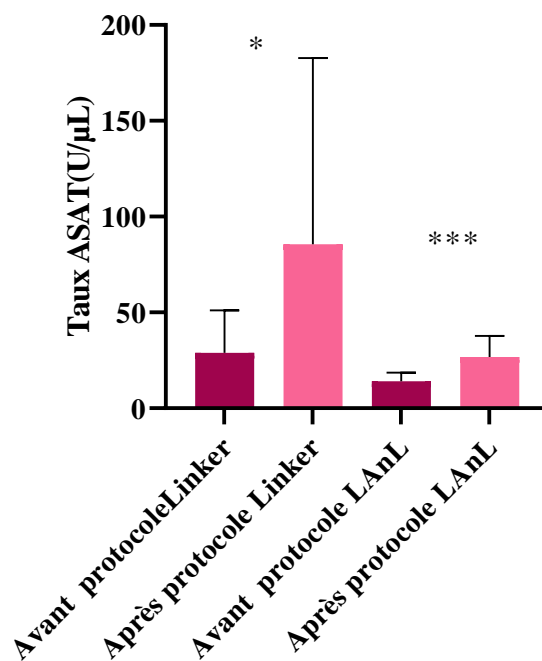
**Figure 18.** Effet de la chimiothérapie sur le taux de PLQ chez les patients atteints d’une LAL ou LAM. Une analyse du taux de PLQ a été réalisée chez des patients atteints de LAL ou LAM avant et après un traitement chimio thérapeutique. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  S.E.M.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

## II.2. Étude de l’effet du traitement anticancéreux sur le profil biochimique

L’effet de la chimiothérapie sur le profil biochimique a été déterminé par l’évaluation de quelques paramètres biochimiques à savoir le taux de la créatinine et de l’urée qui permettent de détecter une éventuelle toxicité responsable d’une altération de la fonction rénale. Les taux des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) et le bilan phosphocalcique par la mesure du taux de la PAL ont également été analysés dans le but d’évaluer l’impact du traitement sur la fonction hépatique.

### II.2.1. Évaluation de l’effet du traitement anticancéreux sur le taux d’aspartate aminotransférase

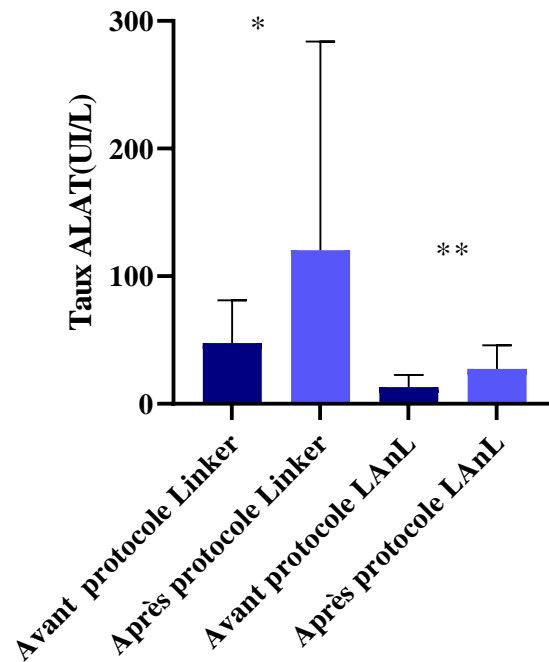
Nos résultats montrent une diminution significative du taux d’ASAT chez les patients atteints de LAL traités avec le protocole **Linker** ( $p = 0.0215$ ) et chez les patients atteints de LAM ( $p = 0.0006$ ) après un traitement selon le protocole **LAnL** (**figure 19**).



**Figure 19.** Effet de la chimiothérapie sur le taux d'ASAT chez les patients atteints d'une LAL ou LAM. Une analyse du taux d'ASAT a été réalisée chez des patients atteints de LAL ou LAM avant et après un traitement chimio thérapeutique. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  S.E.M.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

### II.2.2. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur le taux d'alanine aminotransférase

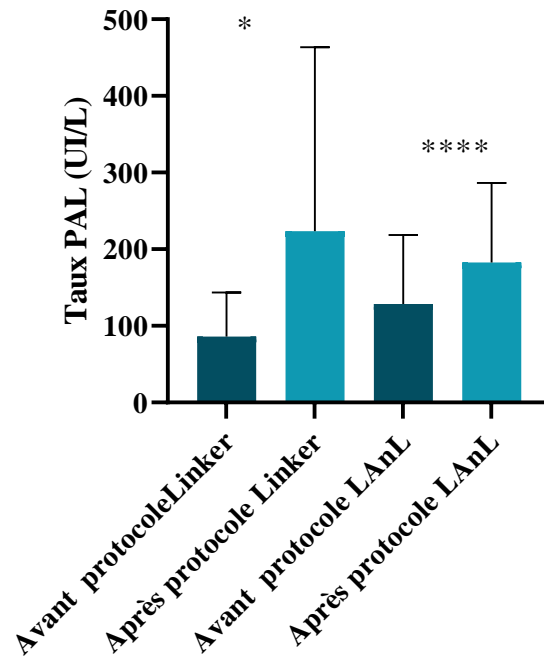
Nos résultats montrent une diminution significative du taux d'ALAT chez les patients atteints de LAL traités avec le protocole **Linker** ( $p = 0.0469$ ) et chez les patients atteints de LAM ( $p = 0.0014$ ) après un traitement selon le protocole **LAnL** (**figure20**).



**Figure 20.** Effet de la chimiothérapie sur le taux d'ALAT chez les patients atteints d'une LAL ou LAM. Une analyse du taux d'ALAT a été réalisée chez des patients atteints de LAL ou LAM avant et après un traitement chimio thérapeutique. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  S.E.M.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

### II.2.3. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur la phosphatase alcaline

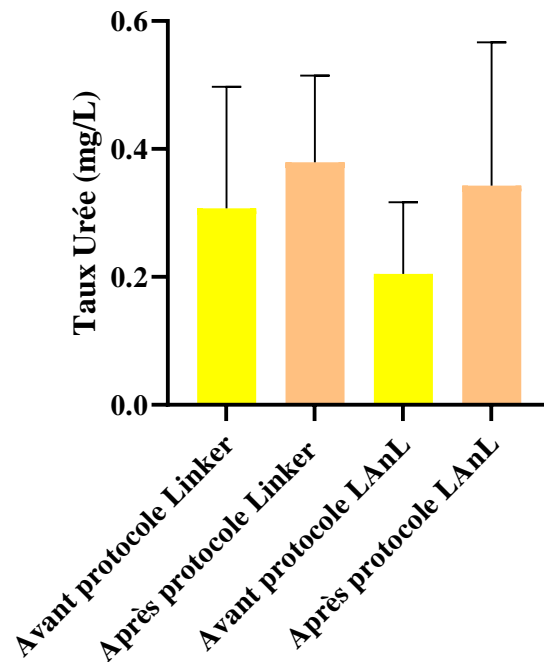
Nos résultats montrent une diminution significative du taux de PAL chez les patients atteints de LAL traités avec le protocole **Linker** ( $p = 0.0158$ ) et chez les patients atteints de LAM ( $p < 0.0001$ ) après un traitement selon le protocole **LAnL** (figure21).



**Figure 21.** Effet de la chimiothérapie sur le taux de PAL chez les patients atteints d’une LAL ou LAM. Une analyse du taux de PAL a été réalisée chez des patients atteints de LAL ou LAM avant et après un traitement chimio thérapeutique. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  S.E.M.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

#### II.2.4. L'effet du traitement anticancéreux sur le taux d'urée sanguine

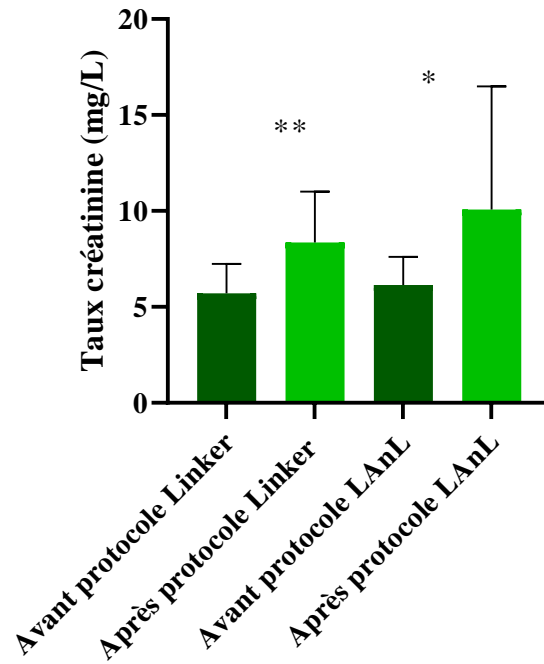
Nos résultats ne montrent pas de différence dans le taux d'urée chez les patients atteints de LAL avant et après traitement avec le protocole **Linker** ( $p = 0.2267$ ) ni chez les patients atteints de LAM ( $p = 0.0723$ ) après un traitement selon le protocole **LAnL** (figure22).



**Figure 22.** Effet de la chimiothérapie sur le taux d'urée chez les patients atteints d'une LAL ou LAM. Une analyse du taux d'urée a été réalisée chez des patients atteints de LAL ou LAM avant et après un traitement chimio thérapeutique. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  S.E.M.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

### II.2.5. Évaluation de l'effet du traitement anticancéreux sur la créatinémie

Nos résultats montrent une diminution significative du taux de créatinine chez les patients atteints de LAL traités avec le protocole **Linker** ( $p = 0.0013$ ) et chez les patients atteints de LAM ( $p = 0.0359$ ) après un traitement selon le protocole **LAnL** (**figure 23**).



**Figure 23.** Effet de la chimiothérapie sur le taux de créatinine chez les patients atteints d'une LAL ou LAM. Une analyse du taux de créatinine a été réalisée chez des patients atteints de LAL ou LAM avant et après un traitement chimio thérapeutique. Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  S.E.M.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

# *Discussion*

L'incidence des leucémies et la mortalité qui leur est associée ne cessent d'augmenter et représentent un véritable fléau dans le monde. La chimiothérapie est parmi les traitements systémiques prescrits pour le traitement des différentes leucémies (LAL/ LAM). En dépit de son efficacité, plusieurs effets secondaires ont été mis en évidence, à titre d'exemple : les toxicités rénales, hépatiques et les toxicités hématologiques. Ces dernières sont directement liées soit au type de médicament administré, sa posologie et/ou à son association avec d'autres médicaments.

Au cours de notre étude, nous avons évalué l'impact de la chimiothérapie anticancéreuse sur les paramètres hématologiques et biochimiques des patients atteints de leucémie aigüe. Notre étude a été réalisée au niveau du service d'hématologie de l'hôpital « Nedir Mohamed » de Tizi-Ouzou et a porté sur une cohorte de 31 patients avec une moyenne d'âge de 37 ans. Quatorze de ces patients sont atteints d'une LAM et 17 présentaient une LAL. Nos résultats ont été obtenus après une cure de chimiothérapie de 28 jours pour les LAL (protocole Linker) et 7 ou 10 jours pour les LAM (protocole LANL) en fonction de l'âge des patients ont été admis pour suivre une cure.

La toxicité hématologique est la plus fréquente et la plus précoce des toxicités aiguës engendrée suite à une prise de médicaments. Nous avons évalué cette cytotoxicité chez nos patients après le traitement chimio thérapeutique. Nos données montrent une diminution significative du taux de GB, d'Hb et des PLQ chez les patients après le traitement par chimiothérapie. Nos résultats concordent avec des données de la littérature qui ont rapporté une hématotoxicité par une myélosuppression ou une altération des précurseurs de l'érythropoïèse suite à l'utilisation de molécules de chimiothérapie (**Hocde, 2005**).

L'évolution de l'hémogramme chez nos patients a montré que les combinaisons « DNR/VCR/L-asp » et « DNR/ARA-C » ont provoqué une réduction très significative des GB, Hb et de PLQ au niveau des deux types de leucémies (LAM/LAL). La DNR possède un effet sur les paramètres hématologiques qui induit une anémie hémolytique aiguë. En effet, les patients ayant reçu ces combinaisons ont présenté une réduction importante du taux d'Hb. Par ailleurs, l'effet hémolytique de la DNR sur l'Hb a été démontré dans une étude réalisée par **Tabaczar et ses collaborateurs (2013)**. Leurs résultats associent l'hémolyse observée chez les patients traités à la génération du stress oxydatif qui induit la carbonylation des protéines et la peroxydation des lipides (**Tabaczar et al., 2013**). La peroxydation lipidique et les dégâts cellulaires causés par la DNR dépendent du fer mobilisé à partir de la ferritine. Ainsi, la DNR se fixe fortement à un atome de fer ( $Fe^{3+}$ ) formant le complexe DNR-  $Fe^{3+}$  (**Sasame et Boyd,**

**1979)** qui donnera naissance au complexe DNR-  $Fe^{2+}$  après une réduction de l'ion ferrique ( $Fe^{3+}$ ) en ion ferreux ( $Fe^{2+}$ ) par le ferrocyclochrome C. Le complexe DNR-  $Fe^{2+}$  ainsi formé fonctionnera comme une oxydase (**Pham, 1993 ; Quiles et al., 2002**). Cette hémolyse peut-être également expliquée par l'effet oxydant de la DNR sur l'Hb qui produit des molécules de méthémoglobines et des daunorubicine semiquinones. Ces dernières vont interagir en présence d' $O_2$  avec d'autres molécules d'Hb induisant ainsi leur dénaturation (**Bates et Winterbourn, 1982**). Il a été démontré que la DNR possède une demi-vie de 40 min à 55h. Sa première biotransformation se produit environ 12 min après son administration, cela peut induire des effets hémolytiques immédiats sur les GR circulants par la génération d'ERO. Il a été démontré que 50% de la DNR est transportée par des GR favorisant ainsi l'hypothèse d'une destruction des érythrocytes suite à une interaction (DNR-GR) (**Dumez et al., 2004**).

L'hématotoxicité induite par la chimiothérapie inclue également une leucopénie et une thrombopénie. La leucopénie constitue l'un des effets secondaires les plus observés après l'administration de la DNR et d'ARA-C. En effet, des études antérieures ont rapporté que cette toxicité se manifeste dès le premier cycle de chimiothérapie et que l'ARA-C même avec une demi-vie de 10 min peut être responsable d'une myélosuppression (**Carbone et al., 1963**).

En ce qui concerne la thrombopénie, notre étude a montré une réduction du nombre de PLQ. L'administration de l'ARA-C chez les patients atteints de LAM provoque une thrombopénie sévère au cours des 2 semaines suivant le traitement (**Stentoft, 1990**). Nous avons observé une réduction significative du nombre de PLQ après l'administration de L-asparaginase. Cette diminution est en liaison directe avec les lymphoblastes qui présentent le plus souvent un déficit en asparaginase synthétase. Ceci résulte d'un déficit en leur teneur en asparagine, ayant pour conséquence une diminution des synthèses protéiques et l'apoptose des cellules. Ces perturbations ne sont pas spécifiques aux cellules blastiques et la faible teneur en asparagine conduit à une diminution particulière en protéines d'hémostase, responsable de la coagulation du sang. La L-asparaginase entraîne donc un état hyper coagulable et majore le risque thrombotique essentiellement veineux, en raison de la modification des concentrations plasmatiques de plus une vingtaine de facteurs de coagulation, de la fibrinolyse et de leurs inhibiteurs. Les éléments principaux de ces anomalies sont une baisse prédominante de l'antithrombine III et du plasminogène et une élévation des complexes ; facteurs VIII/facteur de Von Willebrand (**Mitchell et al., 1995 ; Athale et Cham, 2003**). Cette molécule est bien connue pour son action prothrombotique entraîne également un risque hémorragique accrue notamment en inhibant la synthèse de fibrinogène et les facteurs V, VIII et IX d'où l'intérêt de surveiller

régulièrement le bilan d'hémostase et en particulier le fibrinogène chez les patients sous la L-asp (**Sandrine et al., 2001**). Cependant la demi-vie de la L-asp dans l'organisme est faible (30h), ce qui nécessite de fréquentes injections d'où la possibilité d'apparition de réactions allergiques qui sont un obstacle de traitement (**Hunneuse et al., 2014**). D'après nos résultats et les études précédentes sur la toxicité hématologique que provoque chaque molécule cytotoxique administrée toute seule, cela prouve que ces combinaisons « DNR/VCR/L-asp », « DNR/ARA-C » provoquent forcément une réduction très significative des paramètres hématologiques chez les patients traités par le protocole Linker et le protocole LANL.

Les effets biochimiques induits par la chimiothérapie chez les patients atteints de LAL/LAM ont été évalués dans cette étude par la mesure du taux d'urée, de créatinine et des enzymes hépatiques ASAT, ALAT, PAL. Ces paramètres permettent de statuer sur une éventuelle toxicité rénale (urée, créatinine) ou hépatique (ASAT, ALAT, PAL). Nos résultats montrent une augmentation de la créatinine mais une absence de différence quant au taux d'urée après les deux traitements. Nos résultats concordent avec des études antérieures qui ont montré que l'atteinte rénale enregistrée au cours du traitement anticancéreux est caractérisée par une augmentation de la créatinine. Cette manifestation peut survenir au bout d'une semaine ou plus (**Launay-Varcher, 2008**). Une élévation du taux de la créatinine obtenue suite à l'administration du DNR ainsi que l'ARA-C peut être expliquée par le syndrome hémolytique et urémique. Le métabolisme des médicaments et le catabolisme protéique ainsi que l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui s'effectuent dans les reins peuvent être la cause de l'augmentation du taux de l'urée (**Isnard-Bagnis et al., 2005**). D'après les études réalisées par (**Padmavathi et al., 2006 ; Ali et al., 2014 ; Chntry et al., 2014**), les variabilités de la fonction rénale sont dose-dépendante des anticancéreux administrés, de la réponse interindividuelle aux médicaments ainsi que la présence de l'hémolyse. On notera que cette dernière entraîne une surestimation du taux de la créatinine ainsi l'altération de la fonction rénale résultant d'une toxicité médicamenteuse.

Par ailleurs, l'implication du foie dans la biotransformation des médicaments est à l'origine de son atteinte toxique. Les biomarqueurs sériques ALAT, ASAT et PAL sont considérés comme des paramètres hépatiques, puisqu'ils sont relâchés et libérés par les hépatocytes dans la circulation sanguine, suite à des lésions ou nécroses hépatocellulaires. En effet, nos résultats ont révélé une augmentation de la concentration sérique des transaminases et de la PAL suite à l'administration de la DNR, L-asp, VCR et ARA-C.

La DNR possède la capacité de produire des radicaux superoxydes et peroxydiques au cours de son métabolisme dans le foie. Par conséquent, les ERO produites initient la peroxydation lipidique qui entraîne des lésions hépatiques et la fuite des enzymes hépatiques ASAT et ALAT dans le sang et le sérum, qui sont des biomarqueurs de l'hépatotoxicité. L'augmentation d'ASAT, ALAT et PAL indiquent une augmentation de la perméabilité cellulaire conduisant à des perturbations cytologiques ainsi qu'à l'atteinte du foie (infiltration des cellules leucémiques). La DNR réduit le niveau des antioxydants tels que le glutathion, superoxyde dismutase, les GPx et la catalase en raison de la génération vigoureuse des ERO, inhibant ainsi l'activité du mécanisme de défense (**Shivakumar *et al.*, 2012**). Il à noter que, la DNR provoque l'expression des molécules apoptotiques intrinsèques et extrinsèques telles que le Bcl<sub>2</sub> et Fas (**Nagai *et al.*, 2015**). En revanche, cette molécule supprime la capacité de détoxification du tissu hépatique ce qui augmente l'activité enzymatique, aussi permet une réduction significative des niveaux de cytochrome P450 (**Indu *et al.*, 2014**). D'autre part, des études ont prouvé que l'administration de L-asp se traduit par des troubles hépatiques transitoires dans 18 à 25% de cas, qui se manifeste par une hypo-albuminémie, hypo-fibrinémie et une diminution de la synthèse des facteurs d'hémostase par le foie (**Pham, 1993**). De surcroît, d'autres études ont également prouvé que le traitement avec le VCR et ARA-C cause des lésions hépatiques (**Stryckmans *et al.*, 2015**).

*Conclusion*

La chimiothérapie anticancéreuse est le traitement le plus efficace recommandé comme thérapie stratégique des patients cancéreux. Les bénéfices attendus de ce traitement pourraient être contre balancés par la toxicité de ces médicaments notamment ceux combinés. En effet, ce traitement est responsable de l'apparition de plusieurs effets secondaires qui peuvent altérer le suivi du traitement et de ce fait, mettre en danger la vie du patient.

Les résultats de notre étude ont montré que les traitements anticancéreux induisent des variations hématologiques par la diminution du taux d'Hb, de PLQ et de GB. Ces changements hématologiques se traduisent par l'apparition d'une anémie, une thrombopénie et d'une leucopénie sévère. Par ailleurs, nos données montrent également une modification des paramètres biochimiques soulignée par une augmentation du taux de créatinine, de la PAL et des transaminases, signe d'une altération des fonctions rénale et hépatique.

L'étude prospective que nous avons effectuée s'avère être la première de ce genre dans la wilaya de Tizi-Ouzou. Elle nous a permis d'évaluer l'impact de la chimiothérapie sur les paramètres hématologiques et biochimiques des patients atteints de leucémies aiguës au niveau du service d'hématologie au CHU de Tizi-Ouzou.

Ainsi, après avoir analysé nos résultats nous pouvons conclure que :

- Les patients atteints de leucémies aiguës et hospitalisés au niveau du service d'hématologie au CHU de Tizi-Ouzou, étaient de prédominance masculine ;
- Parmi les facteurs de risques retrouvés dans cette étude était l'anémie, tabagisme, facteurs génétiques, antécédent familiaux ;
- Les expositions professionnelles représentent une étiologie importante ;
- La majorité des patients hospitalisés avaient un stade avancé de la maladie (stade III et IV) ;
- Le type de leucémie le plus fréquent au service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou est la leucémie aiguë lymphoïde ;

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

*Références*  
*Bibliographiques*

1. **Abdel-Razeq, H.N.** (2000). Cancer-related anemia. Saudi medical journal, 25(1).
2. **Ali, D., et al.,** (2014). Hemolysis influence on twenty-two biochemical parameters measurement. Annales de biologie clinique, 72(3).
3. **Andrieu-Abadie, N.** (2004). La cardiotoxicité des anthracyclines mécanismes et cibles pharmacologiques de prévention. Thérapies, 59(1).
4. **Arnoux, A.** (2020). Épidémiologie des principales hémopathies malignes dans le département de l'Isère : incidence et survie.
5. **Aslangul, E., Le Jeune, C.** (2012). Place des corticoïdes dans le traitement des infections. La presse médicale, 41(4).
6. **Athale, U.H., Chan, A.K.** (2003). Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. Thrombosisresearch, 111(4-5).
7. **Baldi, I., et al.,** (2013). Pesticides : effets sur la santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Thèse de doctorat.
8. **Baranger, L., et al.,** (2004). Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte et de l'enfant établies par le groupe Français de cytogénétique hématologique (GFCH). Pathologie Biologie, 52.
9. **Barbe, L.** (2001). Mécanismes d'adhérence des leucocytes aux fibres synthétiques : application à la filtration du sang. Thèse de doctorat. Université Paris 7.
10. **Barnes, P.W., et al.,** (2005). The international consensus group for hematology review: suggest. Laboratoryhematology: official publication of the international society for laboratoryhematology, 11(2).
11. **Baruchel, A.** (2003). Impact de la biologie dans la caractérisation, la compréhension et le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant, Archives de pédiatrie, 10(2003).
12. **Bates, D.A., Winterbourn, C.C.** (1982). Reactions of Adriamycin with haemoglobin. Superoxide dismutase indirectly inhibits reactions of the Adriamycin semiquinones. Biochemical Journal, 203(1).
13. **Bauduer, F.** (2019). Encyclopédie Médico-chirurgicale, Aspects cliniques des leucémies aiguës.
14. **Boudjellouli, A., Benamirouche, A.** (2018). Étude descriptive des leucémies aiguës secondaires au niveau de service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou.

15. **Bogani, G., et al.,** (2017). Chemotherapy-related leukopenia as a biomarker predicting survival outcomes in locally advanced cervical cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 208.
16. **Boukerrache, A., et al.,** (2015). Leucémie aigue lymphoblastique. Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen. Mémoire de master.
17. **Braham, J.A. et al.,** (2004). Aspects cytologiques des leucémies aigues et chroniques : à propos de 193 cas colligés dans la région centrale de la Tunisie. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*.
18. **Brette, M.D., et al.,** (2004). Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte. *EMC-Oto-rhino-laryngologie*, 1(1).
19. **Capizzi, R. L., et al.,** (1970). L-asparaginase. *Annualreview of medicine*, 21(1).
20. **Chantry, A. S., et al.,** (2014). Clinical application, limits and perspectives of pharmacogenetic and pharmacokinetic analysis of anticancer drugs. *Annales de biologieclinique*, 72(5).
21. **Carbone, P.P., et al.,** (1963). Clinical studies with vincristine. *Blood*, 21(5).
22. **Carol, M.** (2017). Prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse à l'officine par homéopathie, aromathérapie et phytothérapie. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
23. **Carvalho, F.S., et al.,** (2014). Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetics failure and cell death to cardiomyopathy. *Medicinalresearchreviews*, 34(1).
24. **Chabner, B.A., Roberts, T.G.** (2005). Chemotherapy and the war on cancer. *Nature reviews cancer*, 5(1).
25. **Chevallier, S., et al.,** (2008). Ponctuation lombaire. *Revue médicale Suisse*, 4(177).
26. **Claude, P.** (2002). Biologie moléculaire et leucémies aigues. *Revue française des laboratoires*, 2002(344).
27. **Coster, L.** (2018). Utilisation de la CGH/SNP array dans les leucémies aigues lymphoblastiques pédiatriques : perspectives et limites. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
28. **Coufal, N., Farnaes, L.** (2011). The vincaalkaloids, *Cancer management in man: chemotherapy, biologicaltherapy, hyperthermia and supportingmeasures*. Springer, dordrent 13.
29. **Dalle, J.H., et al.,** (2002). Manifestations cutanées révélatrices d'une leucémie monoblastique. *Archives de pédiatrie*, 9(10).

30. **Daly-Schweitzer, N.** (2008). Suivi et accompagnement des patients traités pour cancer. *Depreciated*.
31. **Diebold, J., et al.,** (2008). Hémopathies malignes, définition et différentes variétés selon la classification OMS 2001. *Revue francophone des laboratoires*.
32. **Dorgham, S.** (2015). Étude de l'implication des polymorphismes des gènes MTHFR, ABCB1 et XRCC1 dans la survenue de la leucémie myéloïde chronique et exploration de la mutation FLT3-ITD dans la leucémie myéloïde aigue dans la population algérienne. Thèse de doctorat. Université Mohamed Boudiaf des Sciences et de la Technologie d'Oran.
33. **Doval, C.** (2015). La leucémie aigue lymphoblastique chez l'enfant : physiopathologie, états actuels des traitements et perspectives d'avenir.
34. **Dumez, H., et al.,** (2004). Human red blood cells: rheological aspects, uptake, and release of cytotoxic drugs. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 41(2).
35. **El Hentati, F.Z., et al.,** (2009). Cytométrie et ses applications en immunologie clinique. *Revue francophone des laboratoires*, 2009(410).
36. **El jouadi, S.** (2016). Diagnostic biologique des leucémies aigues. *Hematology basic principles and practice*. Thèse de doctorat. New York: Churchill Livingstone.
37. **Even, C.** (2010). Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide : revue de la littérature pour une gestion rationnelle et optimale. *Bulletin du Cancer*, 97(5).
38. **Faderl, S., et al.,** (2010). Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer: interdisciplinary international journal of the American cancer society*, 116(5).
39. **Ferrant, A.** (2004). Hématologie tome 1; Faculté de Médecine Unité d'Hématologie.
40. **Fiard, G., Pavillet, J.** (2015). The role of chemotherapy in bladder cancer. *Progrès en*
41. *Urologie*, 25(14).
42. **Fournie, C.** (2020). Activité physique adaptée et cohérence cardiaque en soins de support : leurs effets sur la variabilité de la fréquence cardiaque et la qualité de vie en post-traitement d'une hémopathie maligne. Thèse de doctorat. Université de la Réunion.
43. **Galloway, M.J., Osgerby, J.C.** (2006). An audit of the indications for the reporting of bloodfilms: results from the National pathology benchmarking study. *Journal of clinical pathology*, 59 (5).

44. **Gauthier Decool, M.** (2016). Apport de la cytogénétique moléculaire dans la prise en charge des Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et de l'adulte jeune. Thèse de doctorat. Université Lille 2 faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.
45. **Genevieve, F.** (2012). Anomalies et erreurs de détermination de l'hémogramme avec les automates d'hématologie cellulaire Partie 2. Numération et formule leucocytaires. Annales de biologie clinique Paris.
46. **Goguel, A., et al.,** (1967). Les leucémies benzéniques de la région parisienne entre 1950 et 1965 (Étude de 50 observations). Nouvelle revue française d'hématologie, 7(4).
47. **Gökbuget, N., Hoelzer, D.** (2000). Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. Criticalreviews in oncology/hematology, 36(1).
48. **Gökbuget, N., Hoelzer, D.** (2009). Treatment of adult acute Lymphoblastic leukemia. Seminars in Hematology, 46(1).
49. **Guetni, C., Sahraoui, A.** (2019). Étude épidémiologique des leucémies lymphoblastiques dans la région de Blida.
50. **Guénard, H.** (2009). Physiologie humaine.
51. **Haferlach, T., et al.,** (2005). Modern diagnostics in acute leukemias. Criticalreviews in oncology/hematology, 56(2).
52. **Hickey, R., et al.,** (2013). Cancer concepts and principles: primer for the interventional oncologist—part II. Journal of vascular and interventional radiology, 24(8).
53. **Hocde, T.** (2005). L'anémie en cancérologie : de la physiopathologie à la prise en charge. Thèse de doctorat.
54. **Hunneuse, A., et al.,** (2014). Le bilan de thrombophilie au diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant : étude rétrospective au CHU de Bordeaux. Revue d'oncologie hématologie pédiatrique, 2(2).
55. **Husson, M., et al.,** (1994). Anticancéreux : utilisation pratique.
56. **Ibba, O.** (2012). Applications de la cytométrie en flux dans les leucémies aiguës. Thèse de doctorat.
57. **Imbert, M.** (2002). Place du biologiste dans le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. Revue française des laboratoires, 2002(344).
58. **Imbert, M., Wagner-Ballon, O.** (2015). Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës : de l'hémogramme à la classification OMS. Revue Francophone des Laboratoires, 2015(471).

59. **Indu, R., et al.,** (2014). Amelioration of doxorubicin induced cardio-and hepato-toxicity by carotenoids. *Journal of cancer research and therapeutics*, 10(1).
60. **Isnard-Bagnis, C., et al.,** (2005). Anticancer drug-induced nephrotoxicity. *Nephrologie & thérapeutique*, 1(2).
61. **Jmili, N.B., et al.,** (2004). Aspects cytologiques des leucémies aiguës: à propos de 193 cas colligés dans la région centrale de la Tunisie. *Eastern mediterranean health journal*, 10(4/5).
62. **Kagialis-Girard, S.** (2001). Hypofibrinogénémie inhabituelle chez une enfant de 10 ans traitée pour une leucémie aigüe lymphoïde. *Revue française des laboratoires*, 335(2001).
63. **Kaid Salim, K.** (2011). Leucémie aigüe lymphoblastique de l'adulte avec envahissement du système nerveux central. Thèse de doctorat.
64. **Keating, A., et al.,** (2013). Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: are gistry study from the center for international blood and marrow transplantation research. *Haematologica*, 98(2).
65. **Keita, M.S.** (2019). Profil épidémiologique, microbiologique, thérapeutique et évolutif des leucémies aiguës myéloblastiques chez l'enfant (LAM) au CHU Gabriel Touré, Bamako. Thèse de doctorat. USTTB.
66. **Khattar, M.** (2014). Profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguës chez l'enfant : étude rétrospective (Juin 2012-Mai 2014) effectuée au laboratoire central d'hématologie IBN SINA Rabat. Thèse de doctorat.
67. **Klaunig, J.E., et al.,** (2010). Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicology pathology*, 38(1).
68. **Kohler, C.** (2010). Les cellules sanguines. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes cytologistes et cytogénéticiens, 2011.
69. **Lanz, S.** (2011). Les leucémies de l'adulte. Ligue Suisse contre le cancer.
70. **Larsen, C.J.** (2007). Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives. *Bulletin du cancer*, 94(10).
71. **Launay-Vacher, V., et al.,** (2008). Chimiothérapie et toxicité rénale. *Bulletin du Cancer*, 95(8).
72. **Leclerc, C.** (2018). Leucémies aiguës et grossesse. Thèse de doctorat.

- 73. Letestu, R., Valensi, F.** (2003). La ponction aspiration médullaire à visée diagnostique. *Annales de biologie clinique*, 61(6).
- 74. Liesner, R.J., Goldstone, A.H.** (2001). ABC of clinical haematology: the acute leukaemias. *BMJ*, 214(7082).
- 75. Lukes, R.J., Collins, R.** (1974). Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*, 34(8).
- 76. Maarouf, C.E., Sedjal, T.** (2013). Etude bibliographique sur la génétique des leucémies aiguës myéloïdes ; État des lieux et perspective. Mémoire de master. Université de Constantine 1.
- 77. Madelaine, I., et al.,** (2008). Prévention et traitement des principaux effets indésirables liés au cancer et à son traitement, Anticancéreux : utilisation pratique. 6ème Edition. Dossier du CNHIM.
- 78. Mauvieux, L., et al.,** (2010). Leucémies aiguës. Cours de l'université médicale virtuelle francophone.
- 79. Mauzon, M.** (2011). Les cellules souches hématopoïétiques. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré.
- 80. Mercadante, S., et al.,** (2000). Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer treatment reviews*, 26(4).
- 81. Merle-Berol, H., Fraff-Travernier, M.** (2008). Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie en flux. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Elsevier Masson SAS, Paris).
- 82. Milano, G., et al.,** (1998). Time- and dose-dependent inhibition of erythrocyte glutathione peroxidase by cisplatin. *Biochemical pharmacology*, 37(5).
- 83. Mitchell, L.G., et al.,** (1995). Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: coagulopathy induced by disease and treatment. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 21(4).
- 84. Mrózek, K., et al.,** (2007). Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification. *Blood*, 109(2).
- 85. Mugnereta, F., Charrin, C.** (2002). Cytogénétique conventionnelle et moléculaire des leucémies aiguës. *Revue Française des Laboratoires*, 2002(344).
- 86. Mullighan, C.G., Downing, J.R.** (2009). Genome-wide profiling of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions. *Leukemia*, 23(9).

- 87. Muninathan, N., et al.,** (2015). Effect of paclitaxel along with niasominiferia on lactate dehydrogénase enzyme activity changes in 7,12 DI methylbenz (A) anthraces neinduced breast cancer wistarrats. National journal of medical research and yoga science 1.
- 88. Nagai, K., et al.,** (2015). Theanine prevents doxorubicin-induced acute hepatotoxicity by reducing intrinsic apoptotic response. Food and chemical toxicology, 78.
- 89. Oun, R., et al.,** (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. Dalton transactions, 47(19).
- 90. Padmavathi, R., et al.,** (2006). Therapeutic effect of paclitaxel and propolis on lipid peroxidation and antioxidant system in 7,12 dimethyl benz (a) anthracene-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats. Life Sciences, 78(24).
- 91. Pautas, C., et al.,** (2007). Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies malignes de l'adulte. Revue Francophone des Laboratoires, 2007(395).
- 92. Pham, D.T.** (1993). Médicaments antinéoplasiques : toxicité et perspectives d'alternatives thérapeutiques.
- 93. Poirot, C.** (2014). L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien. Thèse de doctorat. Université de Lorraine.
- 94. Poplack, D.G., et al.,** (1999). Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukaemia. Hematology basic principles and practice. New York : Churchill livingstone.
- 95. Preudhomme, C.** (2002). Biologie moléculaire et leucémies aiguës. Revue française des laboratoires, 2002(344).
- 96. Psimaras, D., et al.,** (2012). Central nervous system complications in patients undergoing cytotoxic chemotherapy and targeted therapies. Bulletin Cancer, 99(9).
- 97. Pui, C.H.** (2012). Childhood leukemias. Cambridge university press.
- 98. Quiles, J.L., et al.,** (2002). Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. Toxicology, 180(1).
- 99. Rehman, M.U.** (2014). Alleviation of hepatic injury by chrysin in cisplatin administered rats: probable role of oxidative and inflammatory markers. Pharmacological reports, 66(6).

100. **Ribera, J.M., Sancho, J.M.** (2006). Manuel d'information destiné aux malades atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë, Groupe de travail n°6 « leucémie lymphoblastique aiguë (Workpackage 6, acute lymphoblastic leukemia).
101. **Samuels, B.L., et al.,** (1991). Increased glutathione peroxidase activity in a human sarcomacell line with in herent doxorubicin resistance. *Cancer research*, 51(2).
102. **Sasame, H.A., Boyd, M.R.** (1979). Superoxide and hydrogen peroxide production and NADPH oxidation stimulated by nitrofurantoin in lung microsomes : possible implications for toxicity. *Life Sciences*, 24(12).
103. **Sebahoun, G.** (2003). Hématopoïèse et sa régulation. Symptôme myéloprolifératif. Leucémie myéloïde chronique. *Hématologie clinique et biologique*.
104. **Schweitzer. B.I.** (1990). Dihydrofolate reductase as a therapeutic target. *The FASEB journal*, 4(8).
105. **Shivakumar, P., et al.,** (2012). A study on the toxic effects of doxorubicin on the histology of certain organs. *Toxicology international*, 19(3).
106. **Smaili, F.** (2003). Abrégé d'hématologie. Office des publications universitaires.
107. **Spinella, J.F.** (2017). Paysage génomique de la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant.
108. **Stentoft, J.** (1990). The toxicity of cytarabine. *Drug Safety*, 5(1).
109. **Stryckmans, P.A., et al.,** (2015). Mode of action of chemotherapy in vivo on human acute leukemia—II. Vincristine. *European Journal of Cancer*, 9(9).
110. **Tabaczar, S., et al.,** (2013). Quercetin attenuates oxidative stress in the blood plasma of rats bearing DMBA-induced mammary cancer and treated with a combination of doxorubicin and docetaxel. *General physiology and biophysics*, 32(4).
111. **Thiebaut, A., et al.,** (2000). Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation : a follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematology/oncology clinics of North America*, 14(6).
112. **Thomas, X., et al.,** (2004). Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *Journal of clinical oncology*, 22(20).
113. **Thomas, X., Le, Q.H.** (2003). Stratégies thérapeutiques actuelles dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *Bulletin du cancer*, 90(10).
114. **Thomas, X., Thiebaut, A.** (2004). Greffe allogénique dans les leucémies aiguës de l'adulte : analyse au long cours. *Hématologie*, 10(3).

- 115. Thomas, X.** (2007). Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris). Hématologie.
- 116. Tia, L.J.P., et al.,** (2015). Chemotherapy-induced neutropenia, anemia and thrombocytopenia among Filipino breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Acta Medica Philippina*, 49(2).
- 117. Tiotiu, A.** (2015). Management of chemotherapy-induced anemia in lung cancer. *Revue des maladies respiratoires*, 32(8).
- 118. Touzart, A.** (2009). Prise en charge diagnostique et pronostique des leucémies aiguës myéloïdes(LAM) de l'adulte communication de D. Sainty. Sessions SFBC d'onco-hématologie, lors des Journées internationales de biologie, Paris.
- 119. Trimoreau, F., et al.,** (2011). Arbres décisionnels de l'article : Étapespréanalytiques pour la numération et cytologie sanguine. *Biologie médicale*, 10(6).
- 120. Valensi, F.** (2002). Classification des leucémies aiguës : nouvelles propositions de l'OMS. *Revue française des laboratoires*, 2002(344).
- 121. Vardiman, J.W., et al.,** (2002). The World Health Organization (WHO): classification of the myeloid neoplasms. *Blood, the journal of the american society of hematology*, 100(7),
- 122. Vardiman, J.M., et al.,** (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*, 114(5).
- 123. Woo, H.Y., et al.,** (2010). Current status and proposal of a guideline for manual slide review of automated complete blood cell count and white blood cell differential. *The Korean journal of laboratory medicine*, 30(6).
- 124. Zeekkari, N.** (2014). Aspects cytohématologiques de la leucémie myéloïde chronique et leurs impacts pronostic. Thèse de doctorat.
- 125. Zini, G., et al.,** (2012). ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *International journal of laboratory hematology*, 34(2).

# *Annexes*

## Annexe 1

**Tableau XIV.** Différents traitements anticancéreux administrés chez les patients par type de leucémie aigüe.

Type de leucémies	Nombre de patients		Traitement
	Homme	Femme	
Leucémie aigüe lymphoïde	12	5	Linker « DNR, VCR, L-aspi »
	6	8	
Leucémie aigüe myéloïde	6	8	LAnL « DNR, ARA-C »

## Annexe 2

**Tableau XV.** Valeurs de référence des paramètres hématologiques et biochimiques.

Les paramètres hématologique/biochimiques	Les limites inférieures	Les limites supérieures
<b>GB</b>	<b>4×10<sup>3</sup>/µl</b>	<b>10×10<sup>3</sup>/µl</b>
<b>Hb</b>	<b>12 g/dL</b>	<b>17 g/dL</b>
<b>PLQ</b>	<b>150×10<sup>3</sup></b>	<b>450×10<sup>3</sup></b>
<b>Urée</b>	<b>0.1 mg/L</b>	<b>0.5 mg/L</b>
<b>Créatinine</b>	<b>6 mg/L</b>	<b>13 mg/L</b>
<b>ASAT</b>	<b>5 UI/L</b>	<b>34 UI/L</b>
<b>ALAT</b>	<b>0 UI/L</b>	<b>55 UI/L</b>
<b>PAL</b>	<b>40 UI/L</b>	<b>270 UI/L</b>

## Résumé

La leucémie est une hémopathie résultant d'un développement anormal de la lignée cellulaire hématopoïétique qui aboutit à un cancer du sang. Elle constitue l'une des principales causes de mortalité dans le monde et a conduit, de ce fait, au développement de nombreuses molécules anticancéreuses. L'effet curatif de ces substances est aujourd'hui indéniable cependant, ces dernières représentent une source pour plusieurs effets secondaires. En effet, elles seraient responsables d'une toxicité hématologique, rénale et hépatique. Dans cette présente étude, nous avons effectué une analyse du sang recueilli chez des patients présentant une leucémie et évalué les perturbations hématologiques et biochimiques après un traitement par chimiothérapie. Les variations hématologiques engendrées par les molécules anticancéreuses ont été évaluées par une formule de numération sanguine qui rend compte sur le taux des globules blancs, d'hémoglobine et des plaquettes. Pour l'analyse des paramètres biochimiques, nous avons évalué par un dosage dans le sérum le taux de créatinine, d'urée et des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et PAL). Nos résultats montrent que les combinaisons de traitements anticancéreux utilisées en clinique, à savoir « DNR/VCR/L-asp » spécifiques aux LAL, « DNR/ARA-C » spécifiques aux LAM sont à l'origine d'une diminution significative du taux de globules rouges et d'hémoglobine, signe d'une anémie hémolytique sévère. Une diminution dans le taux de plaquettes a également été observée. L'analyse du taux de créatinine et d'urée montre une augmentation dans leurs taux respectifs après un traitement par DNR et ARA-C. Une augmentation dans le taux des enzymes hépatiques ASAT, ALAT et PAL a également été notée après l'administration des combinaisons « DNR/L-asp » et la « DNR/VCR ». Ces résultats soulignent une altération des fonctions rénales et hépatiques après une cure de chimiothérapie de 7 jours pour les LAM et 28 jours pour les LAL.

**Mots clés :** Leucémie aigue lymphoblastique, leucémie aigue myéloblastique, chimiothérapie, effets secondaires, paramètres hématologiques, paramètres biochimiques.

## Abstract

Leukemia is a hemopathy resulting from an abnormal development of the hematopoietic cell line that leads to blood cancer. It is one of the main causes of mortality in the world and has led to the development of numerous anti-cancer molecules. The curative effect of these substances is undeniable today, however, they represent a source for several side effects. Indeed, they would be responsible for a hematological, renal and hepatic toxicity. In the present study, we performed an analysis of blood collected from patients with leukemia and evaluated the hematological and biochemical disturbances after chemotherapy treatment. The hematological variations caused by anticancer molecules were evaluated by a blood count formula which reports on WBC, Hb and PLQ levels. For the analysis of the biochemical parameters, we evaluated the creatinine, urea and liver enzymes (ASAT, ALAT and PAL) levels in the serum. Our results show that the combinations of anticancer treatments used in the clinic, namely « DNR/VCR/L-asp » specific to ALL, « DNR/ARA-C » specific to AML, cause a significant decrease in RBC and Hb levels, indicating severe hemolytic anemia. A decrease in PLQ was also observed. Analysis of creatinine and urea levels showed an increase in their respective levels after treatment with DNR and ARA-C. An increase in the liver enzymes ASAT, ALAT and PAL was also noted after the administration of the combinations « DNR/ L-asp » and « DNR/VCR ». These results underline an alteration of the renal and hepatic functions after a chemotherapy course of 7 days for AML and 28 days for ALL.

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, chemotherapy, side effects, hematological parameters, biochemical parameters.