

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES



Réf : ...../UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/20

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**  
**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER**

**Domaine : SNV    Filière : Sciences Biologiques**  
**Spécialité : Biochimie Appliquée**

**Présenté par :**

*Bouguerra Chaima*

*Hidouchi Hassiba*

*Thème*

**L'étude de l'effet cytoprotecteur des antioxydants à l'égard du stress oxydant induit par les anticancéreux**

**Soutenu le :**

**Devant le jury composé de :**

*Nom et Prénom*

*Grade*

*Année Universitaire : 2022/2023*

## **Remerciements**

*Tout d'abord toutes nous remercions notre grand **DIEU** tout puissant, qui nous avoir donné la patience, la force, la santé et le courage pour achever ce modeste mémoire.*

*Nous tenons à exprimer toutes nos sincères et chaleureux remerciements avec plaisir à notre promoteur **M. Bournine Lamine** pour son aide précieuse, son patience, sa confiance, ses orientations et aussi pour les informations et les conseils durant cette période de notre travail.*

*Nous tenons également nos sincères remerciements à notre Co-promotrice **M<sup>me</sup> Bensalem Siham** pour sa précieuse attention, ses conseils, et ses encouragements pour mener à bien ce travail, sans oublier **Melle Hamza Zineb** qui nous a beaucoup aidés tout au long de notre mémoire.*

*Nous exprimons aussi nos sincères remerciements à tous les enseignants de la faculté SNV-ST de Bouira, qui ont fourni tous les outils nécessaires et les informations pendant nos études universitaires. Nous adressons nos remerciements aux **membres du jury** en acceptant de jugé ce travail.*

*Nous remercions aussi le personne de laboratoire d la faculté SNV-ST de Bejaia, de nous avoir mettre à notre disposition l'ensemble des moyens et matériels souhaitées. Nos sincères remerciements également à **M<sup>me</sup> Bachi** la responsable du centre de transfusion sanguine (CTS) de Béjaia, et aussi le service d'oncologie de l'hôpital Khelil Amrane et le laboratoire d'analyse **Dr Moualek** qui nous a aidés et mis à notre disposition les matériels nécessaires pour réaliser notre pratique.*

*Enfin, merci pour tous nos chères familles pour le soutien et l'encouragement, merci pour tous ceux qui ont contribué de près ou de loin, pour réaliser ce travail.*

## *Dédicaces*

*Avant tout, à l'aide de DIEU tout puissant, qui m'a rendu sain et en bonne santé et j'ai la force, la patience et le courage d'atteindre ce moment de graduation.*

*J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail*

*A mon cher père Mohammed, Votre force, votre détermination et votre amour infini ont été pilier pour nous tous. Je suis tellement reconnaissant pour tout ce que vous avez sacrifié pour mon bien être et ma réussite. Vous êtes un modèle pour moi et pour tant d'autres, et je suis fier de toi. Merci pour tout !*

*A ma chère mère Malika, Votre amour, votre soutien et votre dévouement ont été inestimables pour mon succès et mon bonheur. Vous êtes un exemple de bonté, de générosité et de patience. Je vous remercie pour toutes les prières et les sacrifices que vous avez faits pour moi.*

*A ma grand-mère Houria, Vos prières et vos bénédictions ont été une source de force et de motivation pour moi dans les moments difficiles. Je suis fier de vous avoir comme grand-mère.*

*A mes chers frères Ahmed, Ali, Djamel Eddine et ma chère belle-sœur Samia je vous aime tous énormément.*

*A mes chères tantes et cousins et pour toute ma grande famille.*

*A mon amie Bouchra, qui a été un soutien incroyable, vos mots gentils, votre positivité ont été source de bonheur pour moi dans les moments difficiles. Je suis tellement reconnaissant d'avoir une amie comme vous dans ma vie.*

*A mon binôme Chaima*

## **Dédicaces**

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon chère père **Amer**.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère **Louiza**.*

*A mes chères sœur **Amel, Hafida, Hayet** et mes frères **Mohamed, Redwane** et mon beau-frère **Rachid** et mon fiancé **Nour Eddine** qui n'ont pas cessé de mon conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*A mon adorable petite sœur **Jouri Chame**, qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.*

*A ma grande- mère et père **Aida, Boujemaa** mes oncles **Kamel, Hamidou, Morad, Massoud** et mes tantes **Hayet, Sara, Fatiha, Zohra, Nesrine, Ghania, Salima, Fatma**. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.*

*A ma belle-mère **Dahbia** et mon beau père **Mohamed**, a tous les cousins **Sarah, Malak, Yousra, Raouane, Loujine, Rahaf, Amine, Mohamed, Siraje, Abed eljalil**, les voisins et les amis **Bouchra, Chahinez, Djoudja, Mina**. Merci pour leurs amours et leurs encouragements.*

*Sans oublier mes amis **Rania** et **Maroua** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*A mon binôme **Hassiba***

**M<sup>me</sup> Chaima**

**Table des matières**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction** ..... 1

**Chapitre I : le cancer et les anticancéreux**

**I.1. Cancer** .....4

**I.1.1. Etapes de la cancérogénèse** ..... 4

I.1.1.1. Initiation .....4

I.1.1.2. Promotion .....4

I.1.1.3. Progression .....5

I.1.1.4. Métastase .....5

**I.1.2. Traitement du cancer** .....5

I.1.2.1. Chirurgie .....5

I.1.2.2. Radiothérapie ..... 5

I.1.2.3. Immunothérapie .....5

I.1.2.4. Hormonothérapie .....6

**I.2. Chimiothérapie anticancéreuse** .....6

**I.2.1. Généralités sur la chimiothérapie** .....6

**I.2.2. Classification des agents anticancéreux** .....6

I.2.2.1. Agents alkylants .....7

I.2.2.2. Antimétabolites.....8

I.2.2.3. Inhibiteurs des topoisomérases .....8

I.2.2.4. Agents du fuseau .....	9
<b>I.2.3. Effets secondaires des agents de chimiothérapie .....</b>	<b>11</b>
I.2.3.1. Néphrotoxicité .....	11
I.2.3.2. Neurotoxicité .....	12
I.2.3.3. Cardiotoxicité .....	12
I.2.3.4. Toxicités pulmonaires .....	12
I.2.3.5. Toxicités hématologiques .....	12
<b>Chapitre II : Le stress oxydant</b>	
<b>II.1. Généralités sur le stress oxydant .....</b>	<b>15</b>
<b>II.2. Origine du stress oxydant .....</b>	<b>16</b>
<b>II.2.1. Origine endogène .....</b>	<b>16</b>
<b>II.2.2. Origine exogène.....</b>	<b>16</b>
<b>II.3. Espèces réactives d'oxygènes (ERO) .....</b>	<b>17</b>
<b>II.3.1. Classification des ERO .....</b>	<b>17</b>
<b>II.4. Production des radicaux libres .....</b>	<b>17</b>
<b>II.4.1. Chaîne respiratoire mitochondriale .....</b>	<b>17</b>
<b>II.4.2. NADPH oxydase .....</b>	<b>18</b>
<b>II.5. Cibles principales des ERO.....</b>	<b>19</b>
<b>II.6. Molécules anticancéreuses inductrices d'un stress oxydant .....</b>	<b>19</b>
<b>II.7. Stress oxydant et toxicités hématologiques.....</b>	<b>22</b>
<b>II.7.1. Anémie .....</b>	<b>22</b>
II.7.1.1. Globules rouges .....	22
II.7.1.2. Agents chimio thérapeutiques inducteurs de l'anémie .....	23

<b>II.7.2. Thrombopénie</b> .....	24
II.7.2.1. Plaquettes .....	24
II.7.2.2. Agents chimio thérapeutiques inducteurs de la thrombopénie.....	25
<b>II.7.3. Neutropénie</b> .....	27
II.7.3.1. Globules blancs .....	27
II.7.3.2. Agents chimio thérapeutiques inducteurs de la neutropénie .....	29
 <b>Chapitre III : Les antioxydants comme agents cytoprotecteurs</b>	
<b>III.1. Généralités sur les antioxydants</b> .....	31
<b>III.2. Classification des antioxydants</b> .....	31
<b>III.2.1. Antioxydants non enzymatiques</b> .....	31
III.2.1.1. Vitamine E .....	31
III.2.1.2. Vitamine C .....	32
<b>III.2.2. Antioxydants enzymatiques</b> .....	32
III.2.2.1. Superoxyde dimustase (SOD) .....	33
III.2.2.2. Catalase (CAT) .....	33
III.2.2.3. Glutathion peroxidase .....	33
 <b>Chapitre IV : Le matériel et méthodes</b>	
<b>IV. Matériel et méthodes</b> .....	35
<b>IV.1. Matériel</b> .....	35
<b>IV.1.1. Matériel biologique</b> .....	35
<b>IV.1.2. Produits chimiques</b> .....	35
<b>IV.1.3. Molécules de chimiothérapies utilisées</b> .....	35
<b>IV.1.4. Antioxydants utilisés</b> .....	37

<b>IV.1.5. Appareillage</b> .....	37
<b>IV.2. Méthodes</b> .....	38
<b>IV.2.1. Prélèvement du sang</b> .....	38
<b>IV.2.2. Préparation des solutions d'anticancéreux</b> .....	38
<b>IV.2.3. Préparation des solutions d'antioxydants</b> .....	38
<b>IV.2.4. Etude de l'effet cytotoxique et protecteur sur le sang totale humain</b> .....	38
IV.2.4.1. Test de toxicité des anticancéreux .....	38
IV.2.4.2. Test de protection des vitamines E et C .....	40
<b>Conclusion</b> .....	56
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Résumé</b>	



## Liste des abréviations

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AGPI** : Acide gras polyinsaturé

**ATP** : Acide adénosine triphosphorique

**ARN** : Acide ribonucléique

**CDDP** : Cisplatine

**CIPN** : Neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie

**CAT** : Catalase

**CO<sub>2</sub>** : Dioxyde de carbone

**Ca<sup>2+</sup>** : Calcium

**CBDCA** : Carboplatine

**DOX** : Doxorubicine

**DTX** : Docétaxel

**ERO** : Espèce réactive d'oxygène

**Fer-DOX** : Fer-doxorubicine

**5-FU** : 5-fluorouracile

**GBs** : Globules blancs

**GRs** : Globules rouges

**GSH** : Glutathione

**GPx** : Glutathion peroxydase

**GRx** : Glutathion réductase

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

**Hb:** Hémoglobine

**H<sub>2</sub>O:** Eau, monoxyde de dihydrogène

**HOCl:** Acide hypochloreux

**IV :** intraveineuse

**(8-OH-dG):** 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine

**LDL :** Lipoprotéine à faible densité

**MPO :** Myéloperoxydase

**MDA :** Malondialdéhyde

**MTX :** Méthotrexate

**NOX :** NADPH oxydase

**NADP :** Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

**NaCl :** Chlorure du sodium

**NO :** Oxyde nitrique

**NO<sub>2</sub> :** Dioxyde d'azote

**OXA :** Oxaliplatine

**O<sub>2</sub> :** Dioxygène

**OMS :** Organisation mondiale de la santé

**O<sub>2</sub><sup>-</sup> :** anion superoxyde

**OH<sup>•</sup> :** Radical droxyle

**ONOO<sup>-</sup> :** Peroxynitrite

**PNN :** Polynucléaires neutrophiles

**PNE :** Polynucléaires Eosinophiles

**PNB :** Polynucléaires Basophiles

**PLT** : Plaquettes

**PS** : Phosphatidyl sérines

**ROS** : Reactive oxygen species

**RNS** : Espèce réactive d'azote

**RONS**: Reactive oxygen and nitrogen species

**SNC** : Système central

**SO** : Stress oxydant

**SOD** : Superoxyde dimustase

**TXL** : Paclitaxel

**Vit E** : Vitamine E

**Vit C** : Vitamine C

**VP-16** : Etoposide

**VBL** : Vinblastine

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Schéma du néoplasme .....	4
<b>Figure 02</b> : Les étapes de la cancérogenèse .....	5
<b>Figure 03</b> : Classification des agents chimio thérapeutiques .....	7
<b>Figure 04</b> : Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques .....	11
<b>Figure 05</b> : Définition du stress oxydant .....	15
<b>Figure 06</b> : Pathologies liées au stress oxydatif .....	16
<b>Figure 07</b> : Schéma de la chaîne respiratoire mitochondriale .....	18
<b>Figure 08</b> : Frotti sanguin d'un érythrocyte normal .....	23
<b>Figure 09</b> : Frotti sanguin montrant les plaquettes .....	25
<b>Figure 10</b> : Frottis sanguins normales de différentes formes des polynucléaires .....	28
<b>Figure 11</b> : Frottis sanguins normales des mononucléaires .....	28
<b>Figure 12</b> : Structure de Vitamine E .....	31
<b>Figure 13</b> : Structure de Vitamine C .....	32
<b>Figure 14</b> : Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène .....	32
<b>Figure 15</b> : Protocole expérimentale de l'évaluation de toxicité des anticancéreux.....	39
<b>Figure 16</b> : Protocole expérimental de l'évaluation de l'effet cytoprotecteur de substances naturelles combinés avec les anticancéreux .....	40
<b>Figure 17</b> : Nombres des globules blancs et rouges, nombres des polynucléaires et mononucléaires après traitements avec CBDCA.....	44
<b>Figure 18</b> : Nombres des plaquettes après traitement avec CBDCA.....	45
<b>Figure 19</b> : Nombres des globules blancs et rouges, nombres des polynucléaires et mononucléaires après traitements avec TXL.....	46
<b>Figure 20</b> : Nombres des plaquettes après traitement avec TXL.....	47

<b>Figure 21 :</b> Nombres des globules blancs et rouges, nombres des polynucléaires et mononucléaires après traitements avec l'anticancéreux (CBDCA) et antioxydants .....	49
<b>Figure 22 :</b> Nombres des plaquettes après traitement avec l'anticancéreux (CBDCA) et antioxydants.....	50
<b>Figure 23 :</b> Nombres des globules blancs et rouges, nombres des polynucléaires et mononucléaires après traitements avec l'anticancéreux (TXL) et antioxydants .....	51
<b>Figure 24 :</b> Nombres des plaquettes après traitement avec l'anticancéreux (TXL) et antioxydants .....	52
<b>Figure 25 :</b> Frottis sanguines de sang humain traité par le CBDCA et protégé par vitamine E et C seuls et combinés à G × 100 .....	53

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau 01</b> : Les différents agents alkylants .....	7
<b>Tableau 02</b> : Les différents agents antimétabolites .....	8
<b>Tableau 03</b> : Les différents agents inhibiteurs de topoisomérase I et II .....	9
<b>Tableau 04</b> : Les différents agents du fuseau mitotique .....	10
<b>Tableau 05</b> : Les différentes classes des ERO .....	11
<b>Tableau 06</b> : Les cibles principales des ERO et leurs mécanismes d'action.....	12
<b>Tableau 07</b> : Les agents de chimiothérapie induit le stress oxydant .....	20
<b>Tableau 08</b> : Les molécules de chimiothérapie induisant une anémie .....	23
<b>Tableau 09</b> : Les molécules de chimiothérapie induisant une thrombopénie .....	25
<b>Tableau 10</b> : Les molécules de chimiothérapie induisant une neutropénie .....	29
<b>Tableau 11</b> : Description des anticancéreux utilisées .....	36
<b>Tableau 12</b> : Liste des appareils utilisés pour la réalisation du travail pratique .....	37

# *Introduction*

## **Introduction**

Le cancer est l'une des maladies les plus difficiles chaque année. Malgré le diagnostic et le traitement sont améliorés, encore le nombre de décès augmente (Krukiewicz and Zak 2016). Cependant, la mort par cancer est en raison des métastases et de l'échec des approches de traitement, la principale de ces approches thérapeutiques sont la chirurgie, la radiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie (Famurewa *et al.* 2022). La chimiothérapie est le traitement le plus efficace et largement utilisé dans la plupart des tumeurs malignes.

Les médicaments chimio thérapeutiques ne tuaient spécifiquement que les cellules cancéreuses, mais également endommagent les cellules normales, ce qui entraîne des effets secondaires dépendants de la dose de la chimiothérapie (Aslam *et al.* 2014). Parmi ces effets la toxicité hématologique sur les organes hématogènes ou d'autres constituants du sang, y compris les plaquettes, les leucocytes, les érythrocytes. Ces derniers sont une cible facile pour les médicaments cytotoxiques qui agissent via des mécanismes basée sur l'induction d'un stress oxydatif et des toxicités comme la leucopénie, thrombocytopenie et une anémie chimio induite (Shukla and Singh 2015).

Le stress oxydatif est un condition biochimique qui est caractérisé par le déséquilibre entre la présence de niveaux relativement élevés de substances toxiques réactives espèces, principalement composés d'oxygène réactif espèces (ROS) (Ozben 2007). Ces ERO peuvent causer des dommages oxydatifs aux macromolécules comme les protéines, les lipides et l'ADN (Demirci-Çekiç *et al.* 2022).

Pour protéger les effets toxiques de l'oxygène, l'organisme à développer des systèmes antioxydants composés d'enzymes, de vitamines, d'oligoéléments, de protéines. Des études ont montrés que ces molécules ont la capacité de piéger les ERO. Ils présentent également des activités anticancéreuses en augmentant la réponse immunitaire, contrôle de l'hémostasie tissulaire et régulation de renouvellement des tissus normaux (Pincemail *et al.* 2002).

L'objectif de notre travail consiste à évaluer l'effet cytoprotecteur des molécules antioxydants (vitamine C, vitamine E) ainsi leur combinaison, à l'égard de la cytotoxicité induite par les agents anticancéreux de la chimiothérapie sur les thrombocytes et les globules blancs.



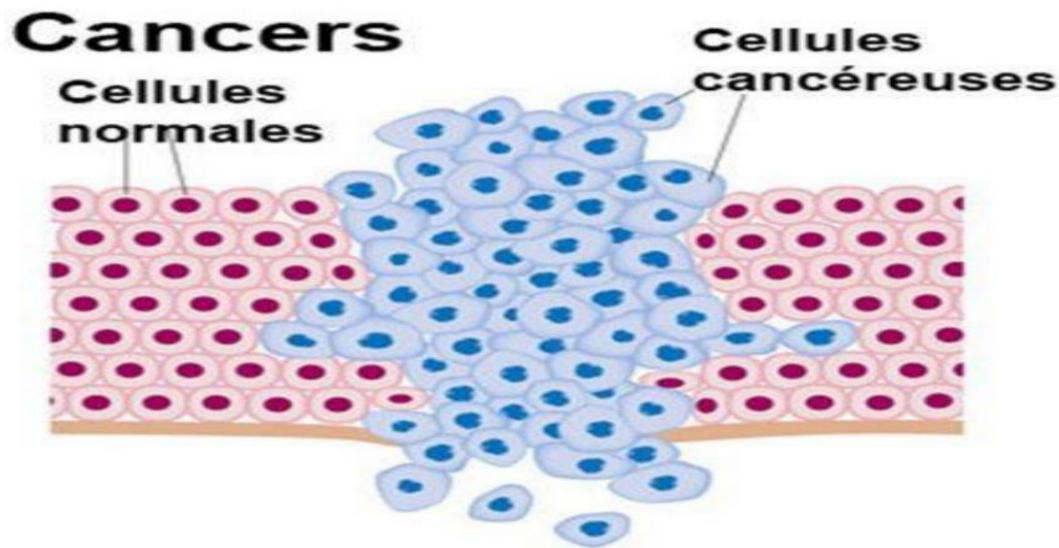
Ce mémoire comporte trois grands chapitres, le premier chapitre aborde des généralités sur le cancer et les agents anticancéreuses de la chimiothérapie, la classification de ces agents et leurs effets secondaires. Le deuxième chapitre s'articule autour de stress oxydant et les toxicités hématologiques chimio induites. Le dernier chapitre explore différents molécules d'antioxydants cytoprotecteurs. Ainsi la partie expérimentale qui comporte l'étude de l'induction de l'effet cytotoxique par les agents anticancéreux et l'étude de la protection par les molécules antioxydants. Finalement, ce manuscrit est achevé par une conclusion.

# *Chapitre I*

## *Le cancer et les anticancéreux*

## I.1. Cancer

Le cancer, étant considéré comme « une blessure qui ne guérit jamais », est caractérisé par une prolifération incontrôlée de cellules anormales et reconnaissance aberrante du système immunitaire (Yin *et al.* 2021). Il est une maladie du génome, il est caractérisé par une instabilité génomique dans laquelle de nombreuses mutations ponctuelles s'accumulent et des altérations structurelles se produisent dans le processus de progression tumorale (Zhang and Zhang 2020).



**Figure 01** : Schéma du néoplasme (SALSABIL and NECHOUA).

### I.1.1. Etapes de la cancérogénèse :

La cancérogénèse est reconnue comme un processus à plusieurs étapes, à plusieurs voies dans des altérations moléculaires et cellulaires distinctes se produisant, consistant en des étapes d'initiation, promotion, progression et métastase.

#### I.1.1.1. Initiation :

Implique l'altération, le changement, ou mutation de gènes spontanément ou induits par l'exposition à un agent cancérogène.

#### I.1.1.2. Promotion :

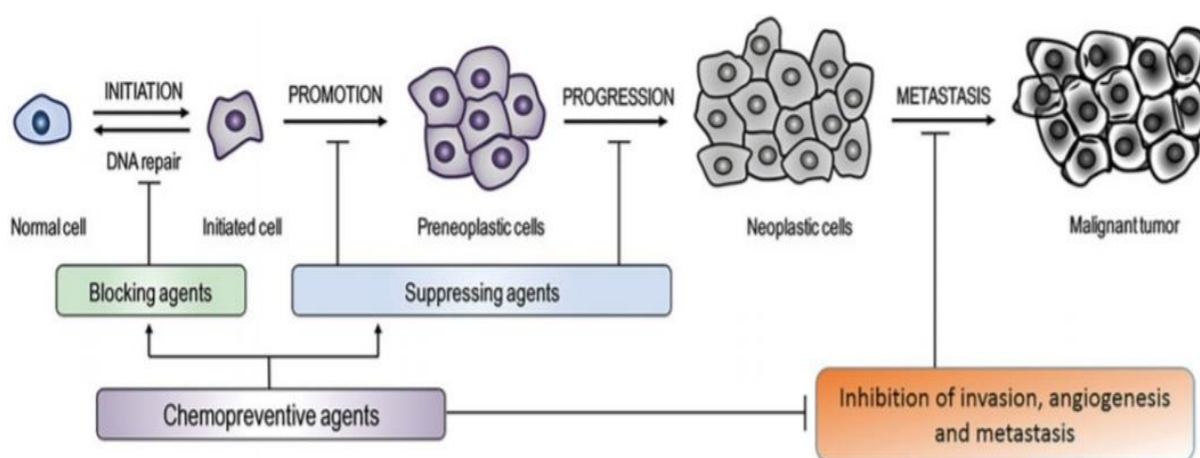
Est considérée comme un processus relativement long et réversible dans lequel des cellules préneoplastiques prolifèrent activement s'accumulent. Pendant cette période, le processus peut être modifié par des agents chimio préventifs et affecter les taux de croissance.

### I.1.1.3. Progression :

Est l'étape finale de la transformation néoplasique, où les changements génétiques et phénotypiques et la prolifération cellulaire se produisent. Cela implique une augmentation rapide de la taille de la tumeur, ou les cellules peuvent subir d'autres mutations avec un potentiel invasif et métastatique.

### I.1.1.4. Métastase :

Implique la propagation des cellules cancéreuses du site primaire à d'autres parties du corps par le sang ou le système lymphatique.



**Figure 02** : les étapes de la cancérogenèse (Siddiqui *et al.* 2015).

## I.1.2. Traitement du cancer :

### I.1.2.1. Chirurgie :

Elle constitue la première étape du traitement de cancer du sein, afin d'envisager l'éradication de la tumeur. Ce traitement peut être associé à la radiothérapie ou à la chimiothérapie anticancéreuse (Clere 2016).

### I.1.2.2. Radiothérapie :

Est un traitement du cancer qui utilise des doses élevées de rayonnement pour tuer les cellules cancéreuses et réduire les tumeurs (Gong *et al.* 2021).

### I.1.2.3. Immunothérapie :

Utilise le système immunitaire pour lutter contre le cancer (Bockamp *et al.* 2020). L'immunothérapie peut améliorer votre système immunitaire, impliquant des cellules, des anticorps et des cytokines, pour cibler les cellules malignes d'élimination (Schuster *et al.* 2006).

#### I.1.2.4. Hormonothérapie :

Est un traitement utilisé pour certains types de cancer, elle consiste à bloquer les récepteurs hormonaux des cellules tumorales. Elle est le plus souvent associée aux autres traitements de cancer, notamment la chirurgie et la radiothérapie (Claire 2018).

## **I.2. Chimiothérapie anticancéreuse**

### **I.2.1. Généralités sur la chimiothérapie**

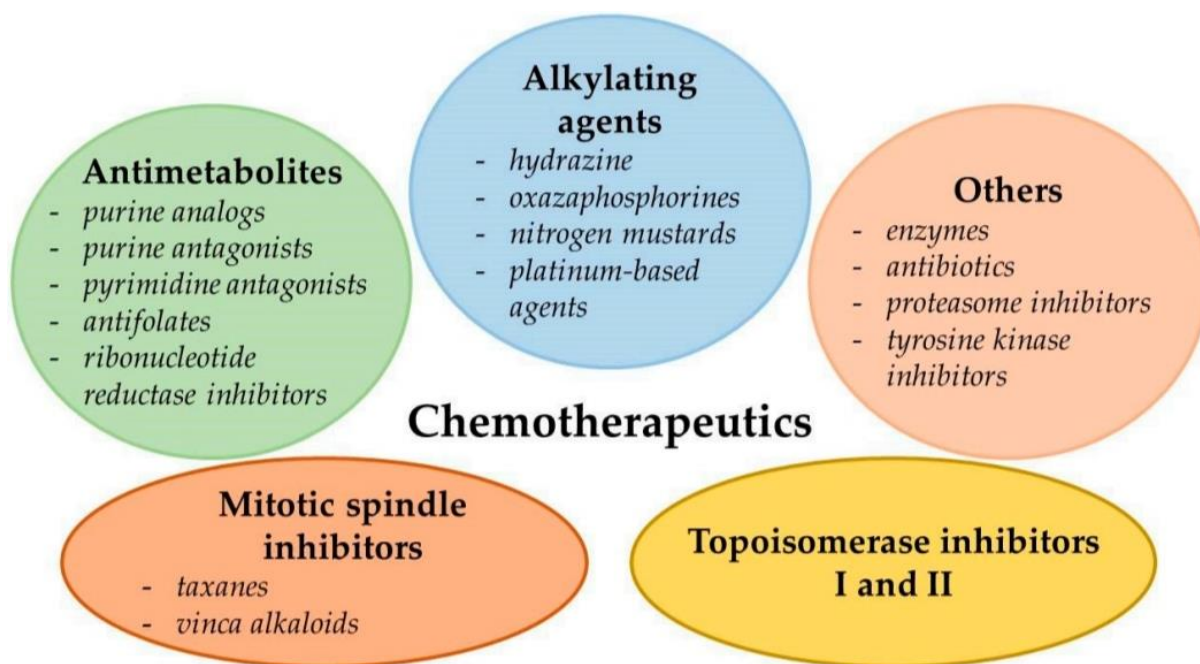
La chimiothérapie est l'une des méthodes les plus utilisées pour le traitement du cancer dans lesquelles les agents pharmacologiques sont utilisés pour traiter les cellules cancéreuses. Elle est également utilisée pour la prévention contre les métastases et l'élimination de la tumeur (Krukiewicz and Zak 2016).

Malgré les progrès récents des immunothérapies, la chimiothérapie cytotoxique se poursuit être une option de traitement de première intention pour la majorité des cancers. La chimiothérapie comprenait un nombre des familles anticancéreuses définies par leurs structures chimiques et ses mécanismes d'action. (Mackey *et al.* 2021).

Ces médicaments agissent directement au site de tumeur, en réduisant l'effet toxique et la gravité des effets secondaires. Ils sont administrés par plusieurs voies (intrapéritonéale, intravasculaire, voie injectable...etc.) (Krukiewicz and Zak 2016).

### **I.2.2. Classification des agents anticancéreux :**

La chimiothérapie peut être divisée en deux classes en fonction de leur origine (végétale ou synthétique). Selon les mécanismes d'action ils peuvent être divisés en agents alkylants, les antimétabolites, les inhibiteurs de topoisomérases, les inhibiteurs du fuseau mitotique ou d'autres.



**Figure 03** : Classification des agents chimio thérapeutiques.

#### I.2.2.1. Les agents alkylants :

Ce sont des agents qui créent des liaisons transversales inter ou intra brin ou transférer des groupes alkyles aux résidus de guanine de l'ADN, qui entraîne la formation de mauvais paires dans les bases d'ADN et empêche la séparation des brins pendant la synthèse d'ADN (Bukowski *et al.* 2020).

**Tableau 01** : les différents agents alkylants

Classe	Type	Exemple	Mode d'action	Références
Les agents alkylants	Agents à base de platine	Cisplatine Cisplatine® (CDDP)	Action directe sur l'ADN (lésions de l'ADN) et le matériel génétique	(Johnstone <i>et al.</i> 2016)
		Oxaliplatine Eloxatine® (OXA)	Lésions de l'ADN, inhibe les polymérase d'acide nucléique	

## I.2.2.2. Les antimétabolites :

Ces médicaments anticancéreux interfèrent avec les voies biosynthétiques essentielles, perturbent la synthèse d'ADN ou l'ARN ou provoquent la formation de ruptures de brins d'ADN par inhibitions d'enzymes particulières ou incorporation de faux analogues structures de pyrimidine ou purine dans l'ADN (Bukowski *et al.* 2020).

**Tableau 02** : les différents agents antimétabolites

Classe	Type	Exemple	Mode d'action	Références
Les antimétabolites	Antagonistes de la pyrimidine	Gemcitabine Gemzar® (dFdC) 5-fluorouracile Fluorouracile ® (5-FU)	Inhibent la synthèse d'ADN	(Hidalgo <i>et al.</i> 1999)

## I.2.2.3. Inhibiteurs de topoisomérase :

Les inhibiteurs de topoisomérase I (irinotécan, topotécan) et les inhibiteurs de topoisomérase II (étoposide, les anthracyclines comme l'idarubicine, la daunorubicine et la doxorubicine) inhibent les activités des topoisomérases impliquées dans la réplication de l'ADN et provoquent des ruptures de brins d'ADN (Bukowski *et al.* 2020).

**Tableau 03** : Les différents agents inhibiteurs de topoisomérase I et II

Classe	Type	Exemple	Mode d'action	Référence
Inhibiteurs de topoisomérase I et II	Inhibiteur de topoisomérase I.	Topotécan	-Inhibe la réplication des cellules au cours de division rapide  -perturbe la fonction normale de l'enzyme nucléaire topoisomérase I qui conduit des cassures simples brins dans l'ADN.	(Ormrod and Spencer 1999)
	Topoisomérase 01	Irinotecan	-Entrainer de ruptures de l'ADN simple brin  -Inhibe la phase S du cycle cellulaire lors de réplication de l'ADN	(Cersosimo 1998)

#### I.2.2.4. Agents du fuseau mitotique (les anti-microtubules) :

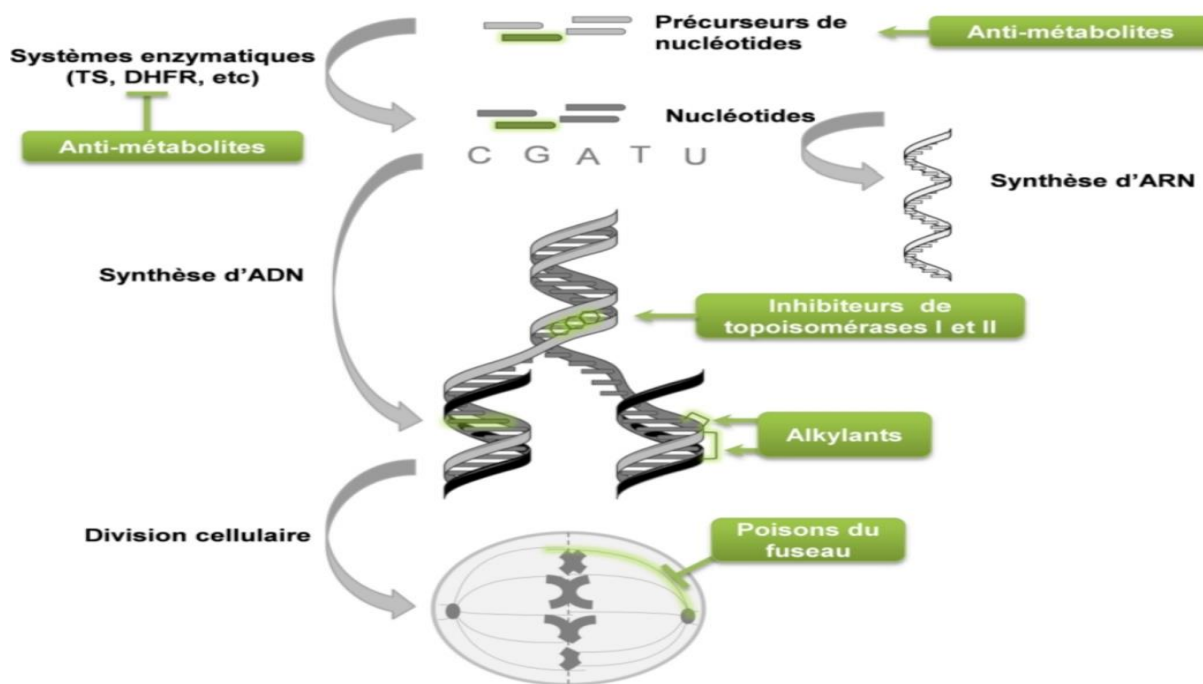
Comme les taxanes (docétaxel, paclitaxel) et les alcaloïdes de pervenche (vincristine et vinblastine) modifient la formation des microtubules par inhibition de division nucléaire, conduisant à la mort cellulaire (Bukowski *et al.* 2020).



**Tableau 04** : Les différents agents du fuseau mitotique

Classe	Type	Exemple	Mode d'action	Références
Agents de fuseau (antimicrotubules)	Les taxanes, les alcaloïdes de pervenche	Paclitaxel (Taxol®)  (TXL)  Docetaxel (Taxotère®)  (DTX)	Facilitent la polymérisation des microtubules et inhibent la polymérisation des tubulines.	(Mosca <i>et al.</i> 2021)
		Vinblastine  Velbé®  (VBL)	Favorise la polymérisation des microtubules et empêche la polymérisation des tubulines	(Martino <i>et al.</i> 2018)

Il existe d'autres agents anticancéreux, y compris certains enzymes, inhibiteurs de protéase (bortézomib), inhibiteurs de la tyrosine kinase et des antibiotiques caractérisés par des mécanismes d'action non homogènes (Bukowski *et al.* 2020).



**Figure 04 :** Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques (Faure 2010).

### I.2.3. Effets secondaires des agents de chimiothérapie

Les agents anticancéreux influencent sur le processus de prolifération cellulaire non seulement sur les cellules cancéreuses, mais également les cellules normales comme les cellules de la moelle osseuse, les cellules muqueuse buccal et les follicules pileux qui prolifèrent rapidement. Tout ça en raison des effets secondaires graves qui accompagnent la chimiothérapie (Krukiewicz and Zak 2016).

Parmi les effets secondaires causées par les anticancéreux : les nausées, les vomissements, l'anémie, la malnutrition, l'immunosuppression, la myélosuppression, ainsi d'autres effets comme cardiotoxicité, hépatotoxicité, néphrotoxicité, neurotoxicité (Raina and Agarwal 2007).

#### I.2.3.1. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité est depuis longtemps une complication grave qui entrave l'efficacité du traitement du cancer et continue d'influencer la mortalité et la durée de l'hospitalisation chez les patients atteints de cancer exposés à des agents cytotoxiques classiques ou à des thérapies ciblées. Les lésions rénales découlant de médicaments anticancéreux ont tendance à être associées à des comorbidités préexistantes, au stade avancé du cancer et à l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques non hémato thérapeutiques (Chen *et al.* 2022).

### I.2.3.2. Neurotoxicité

Les complications neurologiques sont une source importante de morbidité et de mortalité pour les patients atteints de cancer qui reçoivent de la chimiothérapie. Ils peuvent affecter le système central (SNC) ou le système nerveux périphérique. La neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (CIPN) comprennent les agents à base de platine, les taxanes, les alcaloïdes de pervenche ...etc. (Lee *et al.* 2012).

### I.2.3.3. Cardiotoxicité :

Les patients vivent avec des effets indésirables à long terme et des complications du traitement du cancer. Les anthracyclines, cyclophosphamide, 5-fluorouracile, les inhibiteurs de tyrosine kinase, augmentent le risque de maladie cardiovasculaire (Jain and Aronow 2019).

### I.2.3.4. Toxicités pulmonaires :

Le cancer du poumon reste une pathologie grave, dont lequel les traitements cytotoxiques utilisent des médicaments anticancéreuses présentent des toxicités graves. Leurs effets indésirables variés et fréquents, les nausées, vomissements et diarrhée chimio induit ainsi que l'alopecie et la fatigue. D'autres effets indésirables des anticancéreux (cisplatine, taxanes) peuvent causées des toxicités hématologiques, cardiotoxicités, neuropathie.

Les inhibiteurs des tyrosine-kinase, bévacizumab exposent le patient à des effets spécifiques comme les toxicités cutanée, les troubles de la vision ainsi les saignements...etc (Camus *et al.* 2013).

### I.2.3.5. Toxicités hématologiques :

L'hématotoxicité désigne les effets nocifs des substances toxiques sur les organes hématopoïétiques, la moelle osseuse ou d'autre constitué de sang (les plaquettes, les leucocytes, les érythrocytes) de façon générale, sur le système hématopoïétique. Divers cellules sanguines sont produits à un rythme d'environ 1 à 3 millions chez une adulte en bon santé, ce qui rend le sang et le système hématopoïétique une cible facile pour les médicaments de chimiothérapie sont destinées à supprimer la prolifération cellulaire (Shukla and Singh 2015).

Les effets hématologiques causés par les médicaments à base de platine comprennent la leucopénie (réduction des taux de GB), la neutropénie (faible concentration des neutrophiles), thrombocytopénie (diminution de nombre des plaquettes) et anémie (faible concentration des GR)(Oun *et al.* 2018).

#### I.2.3.6. Myélosuppression (La toxicité médullaire) :

La myélosuppression présente la production de la moelle osseuse de toutes les cellules sanguines et se traduit par des faibles niveaux de globules blancs et rouges et plaquettes (Oun *et al.* 2018).

Elle continue d'être une toxicité majeure limitant la dose pour la plupart des régimes de chimiothérapie. La neutropénie est le résultat le plus sévère de la myélosuppression, en raison de son risque de mortalité par la neutropénie fébrile qui reste une urgence oncologique et nécessite une surveillance étroite avec hospitalisation. L'anémie induite par les agents combinés tels que cyclophosphamide, DOX, vincristine qui ont un taux de l'anémie sévère. Des nouveaux agents plus myélotoxiques (Docétaxel, topotécan, gemcitabine) induite par l'anémie de grade 1 ou grade 2. En plus la thrombocytopénie peuvent surviens par l'invasion tumorale directe de la suppression de la moelle, elle est observé dans ces traitements par les agents anticancéreux tels que gemcitabine (Daniel and Crawford 2006) .

Le CDDP est un agent attribué dans de manque relatif de réduction de la suppression de la moelle (neutropénie, thrombopénie) permettant le développement efficace cde la chimiothérapie chez les patients cancéreux. Le CBCDA peut être associé aux effets supresseurs de la moelle qui incluent (les PNN, PLT...) et il est fortement corrélé à la quantité de médicament administré (Oun *et al.* 2018).

***Chapitre II :***  
***Le stress oxydant***

## II.1. Généralités sur le stress oxydant

Le terme « stress oxydatif » a été inventé par Helinut. Sies 1 comme : un déséquilibre entre la production d'oxydants et antioxydants qui peuvent endommager les systèmes biologiques. Le stress oxydatif implique la chimie des réactions des espèces réactives dérivées de l'oxygène et de l'azote (Forman and Zhang 2021).

Le stress oxydatif, défini comme une perturbation de l'équilibre pro antioxydant qui est nocif pour les cellules en raison de la production excessive d'oxygène hautement réactif (ROS) et l'azote (RNS). Une quantité excessive de ROS et RNS entraîne l'oxydation de molécule (Daenen *et al.* 2019).

### ANTIOXYDANTS

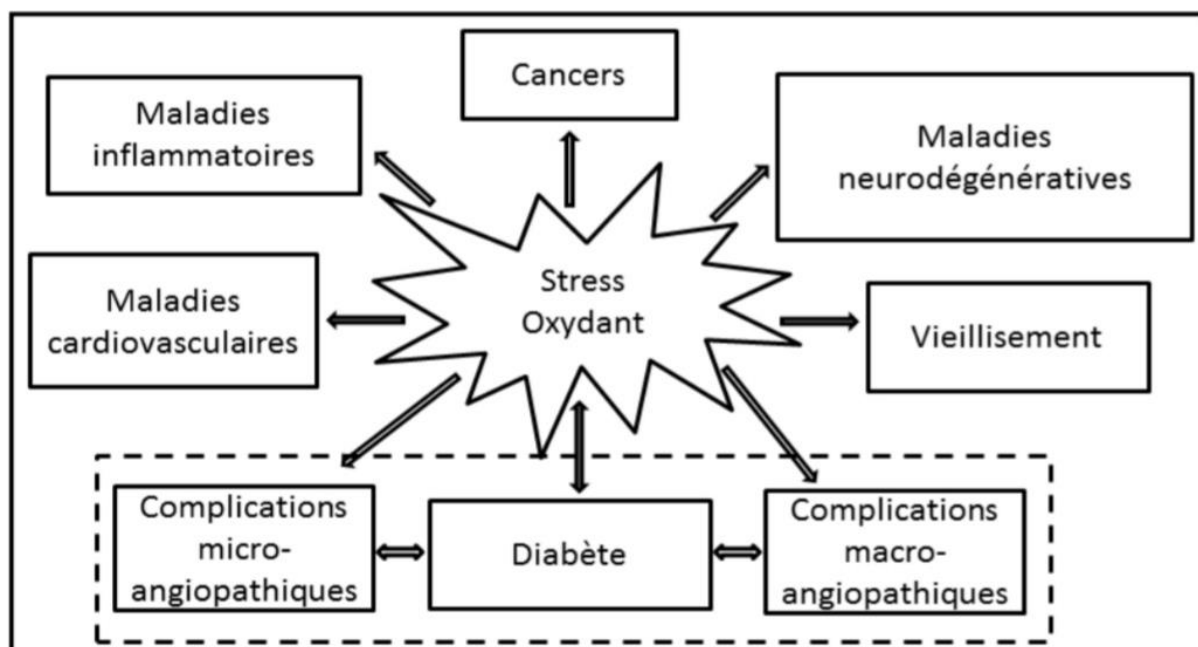
SOD, GPx,  
Catalase, GSH,  
Vit E/C, °NO  
Caroténoïdes



OXYDANTS  
 $O_2^\bullet$ ,  $OH^\bullet$ ,  $^1O_2$ ,  $H_2O_2$   
 $^\bullet NO$ ,  $ONOO^-$   
HOCL  
 $LOO^\bullet$ , LOOH

**Figure 05** : Définition du stress oxydant (Morena *et al.* 2002).

Le stress oxydatif est un facteur de risque de plusieurs pathologies aiguës et chroniques tels que les maladies neurodégénératives, les maladies biliaires et cancer, maladies cardiovasculaires (obésité, diabète, hypertension et l'athérosclérose)...etc (Liguori *et al.* 2018).



**Figure 06 :** Pathologies liées au stress oxydatif (Marwa and BENOUDINA 2019).

## II.2.Origine du stress oxydant

### II.2.1.Origine endogène

Les sources endogènes de RONS comprennent le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase, myéloperoxydase (MPO), lipoxygénase et angiotensine (Liguori *et al.* 2018).

### II.2.2.Origine exogène

Les sources exogènes des ROS sont la pollution de l'air et de l'eau, le tabac, l'alcool, les métaux lourds ou de transition, les médicaments, solvants industriels, cuisson, et les radiations qui à l'intérieur du corps sont métabolisés en radicaux libres.

### II.3. Espèces réactives d'oxygènes ERO

Les termes espèces d'oxygènes réactifs (ROS) et espèces d'azote réactifs (RNS) désignent les dérivés réactifs radicalaux et non radicalaux de l'oxygène et de l'azote, respectivement (Liguori *et al.* 2018). Les espèces réactives d'oxygène (ROS) sont produites par les cellules vivantes comme sous-produit métabolique cellulaire normal. Dans des conditions de stress excessif, les cellules produisent de nombreux ROS, et les organismes vivants finissent par développer une série de mécanismes de réponse pour s'adapter à l'exposition aux ROS (He *et al.* 2017).

#### II.3.1. Classification des ERO

On distingue deux groupes des ERO à savoir les espèces réactives radicalaires et non radicalaires.

**Tableau 05** : les différentes classes des ERO (Di Meo *et al.* 2016)

Espèces radicalaires	Espèces non radicalaires
L'anion super oxyde $O_2^-$	Le peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$
Le radical hydroxyle $OH^-$	Peroxynitrite $ONOO^-$
Oxyde nitrique NO	Acide hypochloreux HOCl
Dioxyde d'azote $NO_2$	

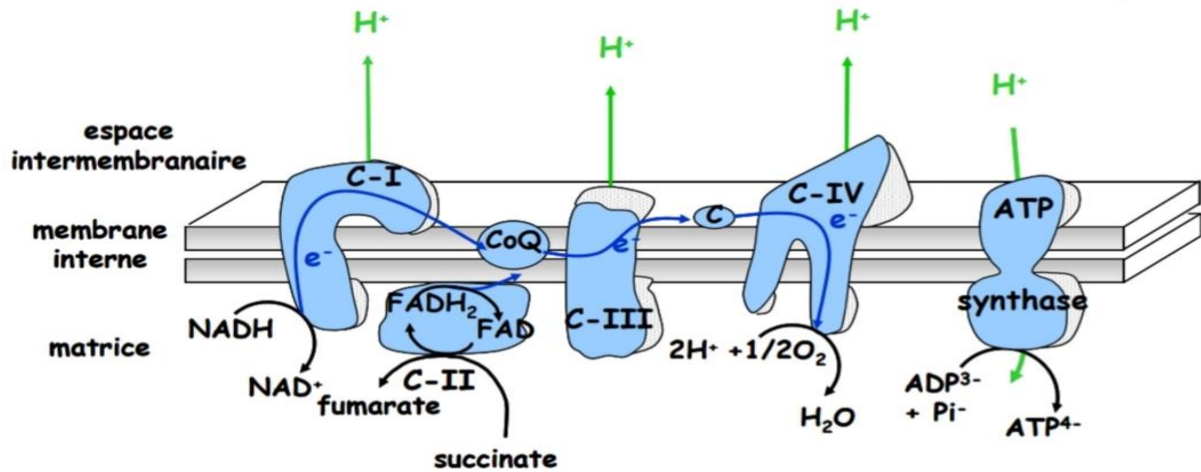
### II.4. Production des radicaux libres :

#### II.4.1. Chaîne respiratoire mitochondriale :

Les dérivés réactifs de l'oxygène sont notamment formés à partir l'état d'oxydo-réductions de la chaîne de peroxydation, dont les transferts d'électrons libèrent une énergie qui permet la synthèse d'ATP par l'ATP synthase mitochondriale. La respiration en synthétisant de l'eau à partir l'oxygène et des protons correspondent à la réaction en miroir.



En effet, la synthèse de l'énergie d'ATP est directement en rapport avec le désappariement d'électrons au sein de certains complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale (Leverve 2009).



**Figure 07** : Schéma de la chaîne respiratoire mitochondriale (Garait 2006).

#### II.4.2. NADPH oxydase :

La NADPH oxydase est un complexe enzymatique membranaire. Les NADPH oxydases catalysent la réaction d'oxydation du NADPH par le dioxygène (O<sub>2</sub>), ce qui produit du NADP<sup>+</sup>, du H<sup>+</sup> et de l'O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Ces deux derniers composés réagissent entre eux pour former du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Ce complexe enzymatique entraîne ainsi la synthèse de ROS (Paravicini and Touyz 2008).

## II.5. Les cibles principales des ERO

**Tableau 06** : les cibles principales des ERO et leurs mécanismes d'action

Cibles moléculaires	Mécanismes d'action	Références
ADN	L'ADN est une cible privilégiée pour les EOA par exemple : la guanine peut réagir avec OH pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement.	(Haleng <i>et al.</i> 2007)
Protéines	Les acides aminés possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des ERO. Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus avec l'apparition de groupements carbonylés, des clivages de chaînes peptidiques et les ponts bi-tyrosine intra et inter-chaînes. La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes.	(Haleng <i>et al.</i> 2007)
Lipides	Le radical libre enlève un atome d'hydrogène du groupe méthylène de l'AGPI chaîne latérale (phase d'initiation).  Les acides gras radicaux absorbent également l'oxygène pour former les radicaux peroxydiques lipidiques (phase de propagation).  Les produits non radicaux sont formés et sont présents des propriétés toxiques tel que la perturbation de la membrane (phase de terminaison)	(Demirci-Çekiç <i>et al.</i> 2022)
Les lipoprotéines	L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes aboutit à la formation de LDL oxydées, qui seront captées par des récepteurs spécifiques des macrophages.	(Haleng <i>et al.</i> 2007)

## II.6. Les molécules anticancéreuses inductrices d'un stress oxydatif :

**Tableau 07** : les agents de chimiothérapie induit le stress oxydant

Agents de chimiothérapie	Cancers traités	Stress oxydatif généré	Références
Cisplatine (CDDP)	Cancers (vessie, la tête et le cou, cancers des ovaires et des testicules), les sarcomes, cancer du sang.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La production des ROS avec leur élimination par le système de récupération.</li> <li>-Endommager les protéines cellulaires, les lipides et l'ADN entraînent des lésions mortelles.</li> <li>-La perte de groupe des protéines mitochondriale.</li> <li>-Inhibition de l'absorption de calcium et la réduction de potentielle des membranes mitochondriale.</li> </ul>	(Dasari and Tchounwou 2014)
Doxorubicine (DOX)	Les leucémies, les tumeurs solides, les sarcomes à la peau et le cancer de sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cardiotoxicité chronique</li> <li>- Augmentation de la peroxydation lipidique, un stress oxydatif, des dommages à l'ADN/ARN</li> <li>-L'apoptose et perturbation de l'homéostasie</li> <li>-Production une grande quantité des ROS</li> <li>-Perturbation de fonction mitochondriale normale.</li> </ul>	(Songbo <i>et al.</i> 2019)
Oxaliplatine (OXA)	Cancer colorectal	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La neuropathie, ototoxicité, toxicité hématologique.</li> </ul>	(Zhu <i>et al.</i> 2021)

		<p>-Augmentation des indices de SO mitochondriales et la peroxydation lipidique.</p> <p>-Des altérations des antioxydants non enzymatiques et des antioxydants enzymatiques.</p> <p>-Peroxydation lipidique par l'espèce et formation de protéines carbonylées.</p>	
Paclitaxel (TXL)	Le cancer du sein, du poumon, cancer de l'ovaire.	<p>-L'anémie hémolytique.</p> <p>-Une fragilité osmotique.</p> <p>-Réduction des activités de SOD et CAT dans les érythrocytes.</p> <p>-Une myélosuppression et la neutropénie, la thrombopénie.</p>	(Mosca <i>et al.</i> 2021)
Gemcitabine	Cancer du pancréas	-Induction la génération des ROS et apoptose.	(Zhang <i>et al.</i> 2022)
Etoposide (VP-16)	Cancer du poumon	<p>-Endommageant l'ADN par SO</p> <p>-La réduction de glutathion (GSH)</p>	(Wang <i>et al.</i> 2023)
5-fluorouracil (5-FU)	Cancer de sein, cancer de tête, de cou, l'œsophage, estomac.	<p>-Augmentation du pourcentage d'hémolyse, carboxyhémoglobine, d'hémine, de peroxydation lipidique et la fragilité osmotique des érythrocytes.</p> <p>-Diminution de niveau de thiol protéique.</p>	(Nandhaku mar <i>et al.</i> 2013)

		-Myélosuppressions, nausées, vomissements.	
Méthotrexate (MTX)	Tumeurs malignes et les troubles auto-immuns (l'arthrite rhumatoïde)	-Néphrotoxicité -L'interruption de la réplication de l'ADN, la synthèse d'ATP, la suppression de la division cellulaire. -Apoptose, des dommages à la moelle osseuse, les autres organes. -Induction de SO, suppression de la production d'ADN.	(El-Agawy <i>et al.</i> 2022)

## II.7.Stress oxydant et toxicité hématologique

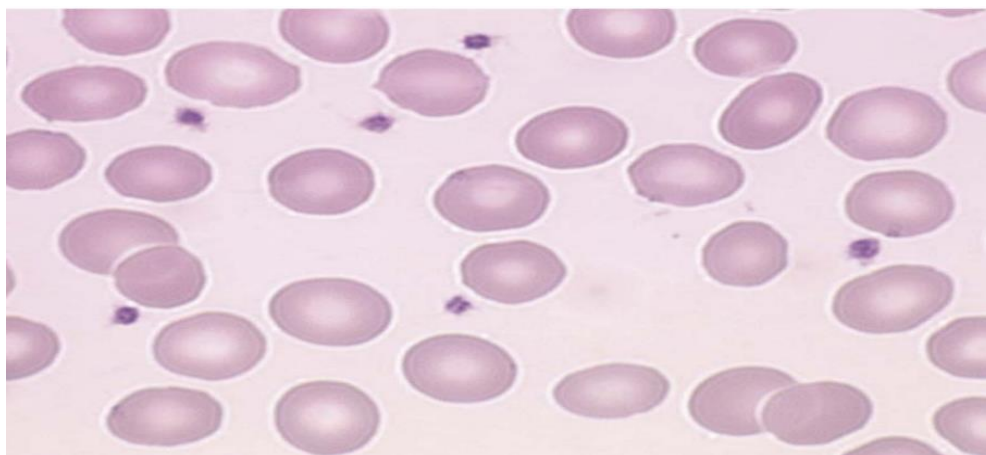
### II.7.1.Anémie

L'anémie signifiant « manque de sang », se réfère à une diminution de la capacité de transport d'oxygène dans le sang est généralement associée à cancer. L'anémie est l'anomalie hématologique la plus persistante chez patient en oncologie.

L'anémie induite par la chimiothérapie est une conséquence de maligne invasion de tissus normaux entraînant une perte de sang, infiltration de moelle osseuse avec perturbation d'érythropoïèse et de carence fonctionnelle en fer (Bryer and Henry 2018).

#### II.7.1.1. Globules rouges :

Les globules rouges ou érythrocytes sont des disques biconcaves indispensables aux échanges gazeux. Leur produit principal est l'hémoglobine le transporteur de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub> dans le corps, l'Hb comprend quatre sous-unités de globine, chacune entourent une partie centrale de l'hème ou se trouve le fer indispensable au transport gazeux (Klinken and biology 2002). Ils ont une forme circulaire, une taille uniforme avec un diamètre moyen de 8µm (très petites variations de taille ou de forme).



**Figure 08 :** Frotti sanguin d'un érythrocyte normal (Valensi 2005).

### II.7.1.2 Agents chimio thérapeutiques inducteurs une anémie

**Tableau 08 :** Les molécules de chimiothérapie induisant de l'anémie

Agents anticancéreux	Mécanisme d'action	Cancers traités	Modèle d'étude	Références
Doxorubicine (DOX)	Augmente la production de MDA, l'oxydation des protéines, GBs et l'hémolyse.	Tumeurs solides Leucémies transplantables et lymphomes	In vitro	(Rivankar 2014) (Mameri <i>et al.</i> 2021)
Paclitaxel (TXL)	Une forte oxydation de l'Hb et une production de MDA, la formation de ROS dans le plasma et des lésions oxydatives dans les GRs, diminuant l'érythropoïèse ou en accélérant la clairance des globules rouges circulants, anémie hémolytique	Les cancers du cancer du cou, de la prostate, lymphome et de leucémie.	In vitro	(Mameri <i>et al.</i> 2021) (Weaver 2014)

	-Induit l'entrée de $Ca^{2+}$ et la formation de céramides.			
Cisplatine (CDDP)	Induit l'entrée de $Ca^{2+}$ conduisant au rétrécissement cellulaire et à la dislocation de la membrane cellulaire	Cancer de la vessie Cancer de la tête et du cou, des poumons, du col de l'utérus des ovaires, des testicules.	In vitro	(Mameri <i>et al.</i> 2021)  (Ghosh 2019)

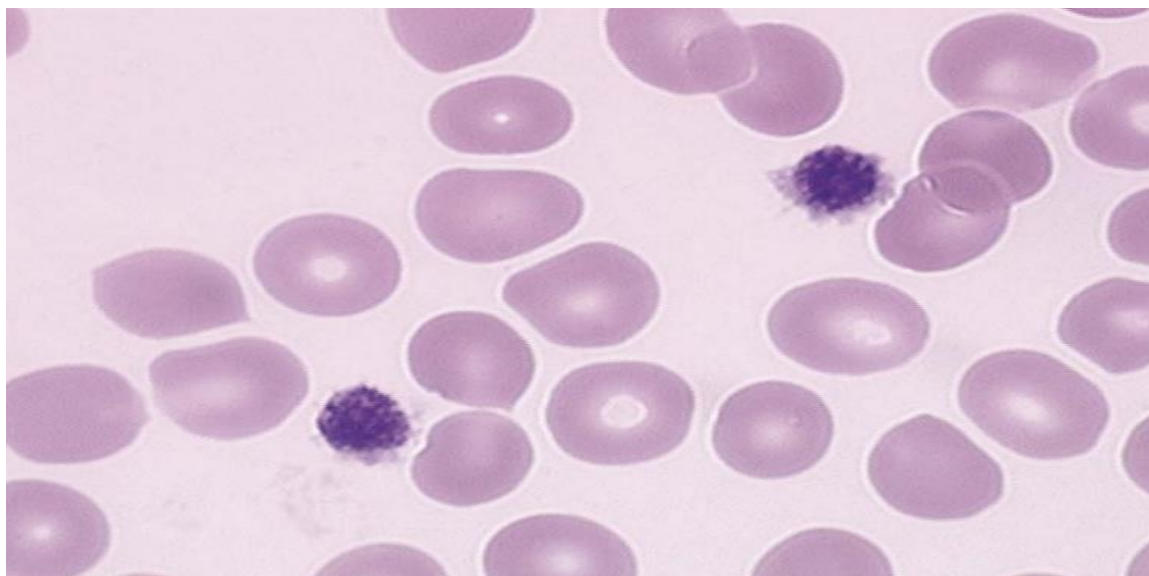
### II.7.2. Thrombopénie

Selon (CTCAE), la thrombopénie est une réduction de plaquettes qui est inférieure à la limite inférieure de la plage normale jusqu'à à  $75 \times 10^9$  g/l. La thrombopénie est une complication fréquente chez les patients atteint du cancer (Al-Samkari and Soff 2021).

La thrombopénie induite par la chimiothérapie favorise la production de mégacaryocytes et stimuler la formation de plaquettes (Gao *et al.* 2023).

#### II.7.2.1. Plaquettes :

Sont les petits cellules sanguines au nombre de 150 à 350 .10/L chez un individu sain. Elles ont un rôle dans la thrombose et l'hémostase, l'inflammation, et un rôle dans la croissance tumorale et les métastases. Elles ont un diamètre moyen de 2 à 5 $\mu$ m et un volume cellulaire de 6 à 10 fl. Elles divisées en plusieurs zones (périphérique, sol-gel, une zone organite) et des systèmes membranaires (Gremmel *et al.* 2016).



**Figure 09** : frotti sanguin montrant les plaquettes (Valensi 2005).

#### II.7.2.2. Les agents chimio thérapeutiques inducteurs une thrombopénie

**Tableau 09** : les molécules de chimiothérapie induisant une thrombopénie

Agents anticancéreux	Mécanisme d'action	Cancers traités	Modèle d'étude	Références
Doxorubicine (DOX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Agrégation plaquettaire</li> <li>-Gonflement mitochondrial et des changements ultra structurels et modifiées la fonction de mitochondrie</li> <li>-La génération excessive de ROS intracellulaires</li> <li>-Dégradation des ROS par les antioxydants enzymatiques (SOD, CAT) et antioxydants non enzymatiques (glutathion, acide ascorbique)</li> </ul>	Le traitement des tumeurs solides et hématologiques malignes	In vitro et in vivo	(Wang <i>et al.</i> 2015)



Methotrexate (MTX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Production excessive des ROS et RNS.</li> <li>-Activation de caspase aboutissant à l'apoptose</li> <li>- L'épuisement de glutathion en diminuant les niveaux de NADP.</li> <li>-Apoptose mitochondriale</li> <li>-Altération de potentiel de la membrane mitochondriale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les tumeurs cérébrales</li> <li>-Le lymphome</li> <li>-Le myélome</li> </ul>	In vitro	(Paul <i>et al.</i> 2015)
Cisplatine (CDDP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Diminution de nombre des plaquettes</li> <li>- augmentation des taux de ROS</li> <li>-L'apoptose plaquettaire et la dépolarisation potentielle de la transmembranaire interne mitochondriale</li> </ul>	Tumeurs solides	In vitro Et vivo	(Zhang <i>et al.</i> 2012)

Carmustine	-L'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. -Induction d'un SO conduisant à l'activation de la caspase-3 et l'apoptose -Dépolarisation du potentiel transmembranaire interne mitochondriale	Les tumeurs cérébrales, le lymphome de Hodgkin et le lymphome non hodgkinien -Le myélome multiple	In vitro	(Zhang <i>et al.</i> 2015)
------------	--	--	----------	----------------------------

### II.7.3. Neutropénie

La neutropénie est une diminution dans l'absolue numération des neutrophiles, (ANC supérieur à  $1,5 \times 10^9$ ). Les patients atteints une neutropénie sont infectés par des organismes de la flore endogène, des bactéries résidentes, tube digestif. La neutropénie induite par la chimiothérapie affecte largement les fonctions de défense de l'hôte, y compris le rôle de barrière des cellules muqueuses dans la bouche et tractus gastro intestinal (Boxer and Dale 2002).

La neutropénie chimio induite est une complication grave de la chimiothérapie, cette gravité est conditionnée par sa profondeur et sa durée (Gharbi *et al.* 2008). Elle est une toxicité sévère des traitements anticancéreux, car elle est associée à une augmentation de la morbidité, un retard ou une réduction de la dose cytotoxique (FRERES *et al.* 2015).

Selon OMS la neutropénie est composée de quatre grades de 0 à 4, on distingue : Les neutropénies de courte durée : durée inférieure à sept jours et les neutropénies de longue durée (supérieure à sept jours) (Gharbi *et al.* 2008).

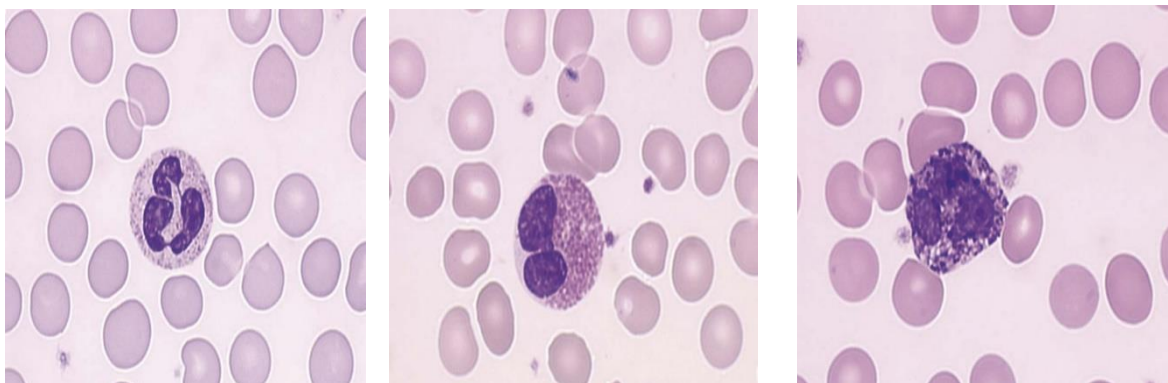
#### II.7.3.1. Globules blancs :

Font partie du système immunitaire et sont produits dans la moelle osseuse, ils protègent le corps contre les infections. Un excès ou une diminution de globules blancs peut provoquer divers maladies et les diagnostics sont effectués par analyse de sang.

Ces tests sanguins sont effectués afin de surveiller les résultats de la chimiothérapie. Lorsque le nombre de GB est inférieur à la valeur de référence, on parle de leucopénie.

Les globules blancs sont divisés en deux groupes :

Les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) et les mononucléaires (monocytes, lymphocytes) (Kutlu *et al.* 2020).

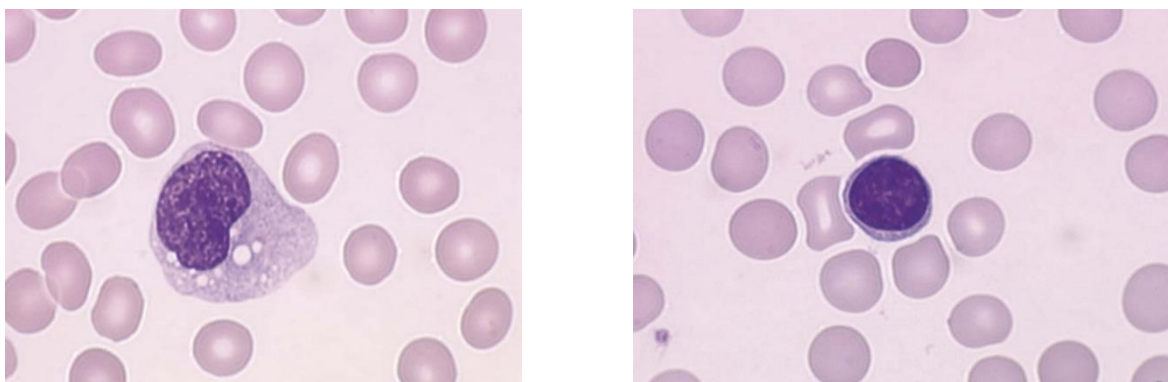


Neutrophile

Eosinophile

Basophile

**Figure 10 :** Frottis sanguins normales de différentes formes des polynucléaires



Monocyte

Lymphocyte

**Figure 11 :** Frottis sanguins normales des mononucléaires (Valensi 2005)

## II.7.3.2. Agents chimio thérapeutiques inducteurs de la neutropénie

L'un des principaux effets secondaires de la chimiothérapie est la neutropénie sévère (de grade 04) due à l'effet myélosuppresseur des médicaments cytotoxiques ().

Permis les médicaments anticancéreux de la chimiothérapie myélosuppressive (cyclophosphamide, les anthracyclines, étoposide, etc (FRERES *et al.* 2015) .

**Tableau 10** : les molécules de chimiothérapie induisant une neutropénie

Agents anticancéreux	Type de cancer	Mécanisme d'action	Grade de neutropénie	Référence
Cisplatine-paclitaxel (CDDP-TXL)	Cancer de poumon	Effet myélosuppresseur	Neutropénie de grade 3	(Park <i>et al.</i> 2022)
Carboplatine (CBDCA)	Les tumeurs malignes	Une myélosuppression	Neutropénie de grade 3 à 4	(Coffee <i>et al.</i> 2020)
Doxorubicine (DOX)	Cancer de sein	Effet myélosuppression	Neutropénie de grade 4	(Cui <i>et al.</i> 2021)

## *Chapitre III*

# *Les antioxydants comme agents cytoprotecteurs*

## III. Les antioxydants comme agents cytoprotecteurs

### III.1. Généralités sur les antioxydants

Antioxydant est « toute substance qui, lorsqu'elle est présente à de faible concentration par rapport à un substrat oxydable, retarde ou inhibe considérablement l'oxydation de ce substrats. Cette définition comprend les composés de nature non enzymatique et enzymatique (Sies and Integration 1997). les antioxydants sont des substances qui sont efficaces pour piéger ROS et donc peut être compétent de diminution des dommages oxydatifs (Ahmad *et al.* 2017).

### III.2. Classification des antioxydants

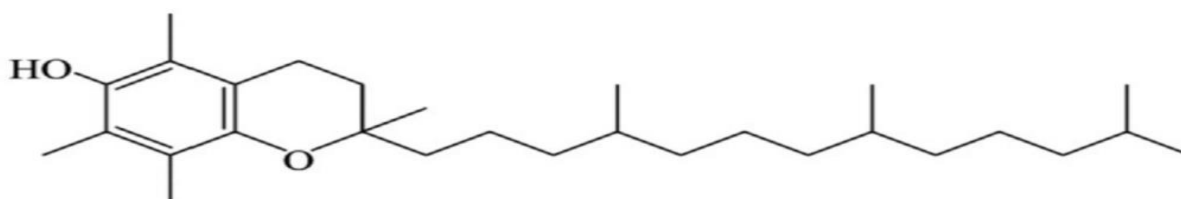
On distingue les systèmes antioxydants enzymatiques et les systèmes antioxydants non enzymatiques :

#### III.2.1. Les antioxydants non enzymatiques :

Les agents antioxydants réagissent de manière efficace spontanément avec les espèces oxydantes. Ils incluent des composés naturellement apportés par l'alimentation, par exemple la vitamine E et la vitamine C, différents thiols et polyphénols (Vamecq *et al.* 2004).

##### III.2.1.1. Vitamine E :

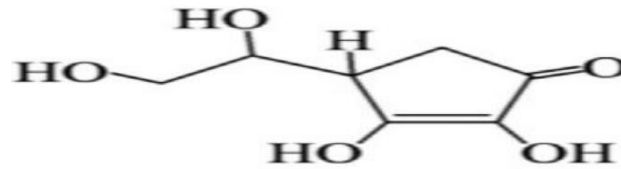
Le principal antioxydant liposoluble. L'alpha- tocophérol est l'antioxydant, le plus efficace, notamment dans la détoxification des radicaux peroxydes et alkoxyles et donc la prévention des réactions en chaine de la peroxydation lipidique (Ré *et al.* 2005).



**Figure 12:** structure de vitamine E (Pisoschi and Pop 2015).

### III.2.1.2. Vitamine C (acide ascorbique) :

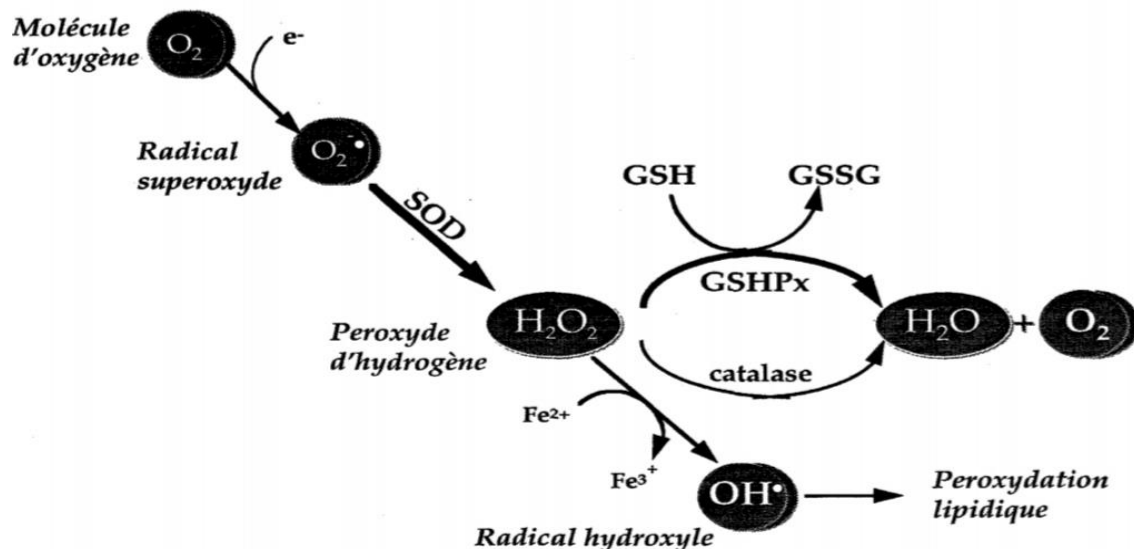
Est un piègeur de ROS à spectre large efficace contre les radicaux peroxydes, hydroxyle et superoxyde. Il est hydrosoluble, il est capable de régénérer la vitamine E, ce qui permet de déplacer les ROS de la membrane vers le cytosol et de prévenir la peroxydation lipidique (Ré *et al.* 2005).



**Figure 13** : structure de vitamine C (Pisoschi and Pop 2015).

### III.2.2. Antioxydants enzymatiques :

Le système humain possède une batterie d'enzymes qui neutralise les espèces réactives formées. Les plus importantes sont CAT, SOD, GPx, et glutathion réductase (GRx) (Ali *et al.* 2020).



**Figure 14** : Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène (Goudable and Favier 1997).

#### III.2.2.1. Superoxyde dismutase :

Les SOD sont situés dans les cytosols et les mitochondries et appartiennent à la famille des métalloenzymes multimériques. Des études ont montré que les SOD jouent un rôle dans la protection des enzymes et des protéines contre la toxicité de l'oxygène dans les procaryotes et les eucaryotes.

#### III.2.2.2. Catalase (CAT) :

Est une enzyme qui est présente principalement dans les peroxysomes de toutes les cellules de mammifères. CAT est une enzyme oxydo réductase, il est composé de quatre chaînes polypeptide, chaque chaîne contient des groupes hémiques de porphyrine. Le catalase catalyse la décomposition de  $H_2O_2$  en  $H_2O$  et en  $O_2$ .

#### III.2.2.3. Glutathione peroxidase :

GPx est une famille d'enzymes qui nécessitent une réduction de GSH comme substrat. Ils fournissent une deuxième ligne de défense contre le stress oxydative. GPx catalyse la réduction du  $H_2O_2$  organique et inorganique en  $H_2O$  et des alcools en utilisant le GSH comme cofacteur. Il joue un rôle important dans la protection de membrane de cellules acides grasse polyinsaturées, et la désintoxication des ROS (Ali *et al.* 2020).



# *Matériel et méthodes*

## **IV. Matériel et méthodes**

Ce travail ayant pour but d'évaluer l'effet cytoprotecteur de molécules antioxydantes vis-à-vis de la toxicité induite par les agents de chimiothérapie. Il a été réalisé au niveau du laboratoire de Biochimie et physiologie animale, de la faculté SNV-ST de l'université Abderrahmane Mira de Bejaïa –Targa ouzemour en collaboration avec le CTS de Sid Ali Elbhar et le laboratoire d'analyse Moualek.

### **IV.1. Matériel**

#### **IV.1.1. Matériel biologique**

Tous les tests ont été effectués sur le sang total provenant du sang frais humain.

Le sang a été récupéré auprès des volontaires en santé par ponction veineuse dans des poches, au sien du centre de transfusion sanguines de Sid Ali Elbhar à Béjaia. Puis il a été conservé au frais à 4°C.

#### **IV.1.2. Produits chimiques**

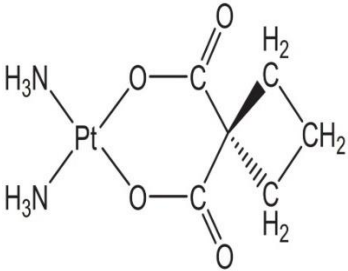
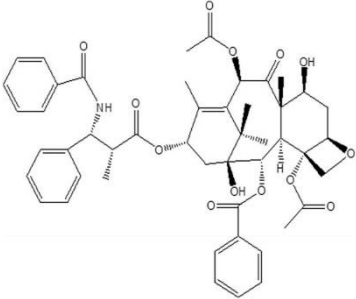
- Chlorure du sodium (Na Cl à 0,9 %)

#### **IV.1.3. Molécules de chimiothérapie**

Afin de tester l'effet cytoprotecteur des différents antioxydants, l'induction d'une cytotoxicité par des anticancéreux a été réalisée en utilisant le Carboplatine et Paclitaxel seuls.

Les différents agents anticancéreux utilisés dans notre étude, ont été apportée au sien de service d'oncologie de Centre Hospitalo-Universitaire de Bejaia Khelil Amrane

Tableau 11 : Description des anticancéreux

Anticancéreux	Classe	Concentration Testé	Types de cancers traités	Références
Carboplatine (CBDCA) 	Les agents à base de platine	5 mg /ml	-Tumeurs malignes -Des cancers génito-urinaires et pelviens féminin -Cancer des ovaires	(Markman 2003) (Mameri <i>et al.</i> 2021)
Paclitaxel (TXL) 	Les taxanes	0,6 mg /ml	-Cancer de sein - Cancer des ovaires, cancer du poumon, cancer de prostate	(Abu Samaan <i>et al.</i> 2019) (Mameri <i>et al.</i> 2021)

#### **IV.1.4. Antioxydants utilisés**

- Vitamine E (tocophérol) (Sigma-Aldrich)
- Vitamine C (acide ascorbique) (Sigma-Aldrich)

#### **IV.1.5. Appareillage**

Le tableau (14) illustre les différents appareils utilisés pour la réalisation du travail pratique ainsi que leur firme.

**Tableau 12 :** Liste des appareils utilisés pour la réalisation du travail pratique

<b>Appareil</b>	<b>Firme</b>
Balance analytique	QIAS SENSITY
Agitateur électromagnétique	VELP SCIENTIFICA
Micropipette	Accumax PRO
Vortex	VELP SCIENTIFICA
L'automate d'héogramme	BECKMAN COULTER  DxH 500
Hotte à flux laminaire	ABTE CH HSBP-180

- Verrerie (Bécher, erlenmeyer 100 ml, entonnoir, verre de montre, flacon en verre)
- Barreau magnétique, spatule
- seringues
- Tubes secs
- Pissette
- Eppendorfs
- Gants, Bavette
- Portoirs
- Embouts bleu, jaune

## **IV.2. Méthodes**

Notre travail a l'objectif d'étudier l'effet cytotoxique de quelques anticancéreux, puis l'utilisation des agents protecteurs associés à ces agents de chimiothérapie. Pour cela, nous avons choisi deux types d'anticancéreux et d'antioxydants.

### **IV.2.1. Prélèvement du sang**

Le sang a été prélevé à partir des poches de sang et réparti dans des tubes.

### **IV.2.2. Préparation des solutions d'anticancéreux utilisés**

Les molécules utilisées (CBDCA, TXL) ont été testées et diluées avec la solution d'NaCl 0.9%, à des concentrations désirées, en respectant les doses administrées en clinique humaine.

### **IV.2.3. Préparation des solutions d'antioxydants**

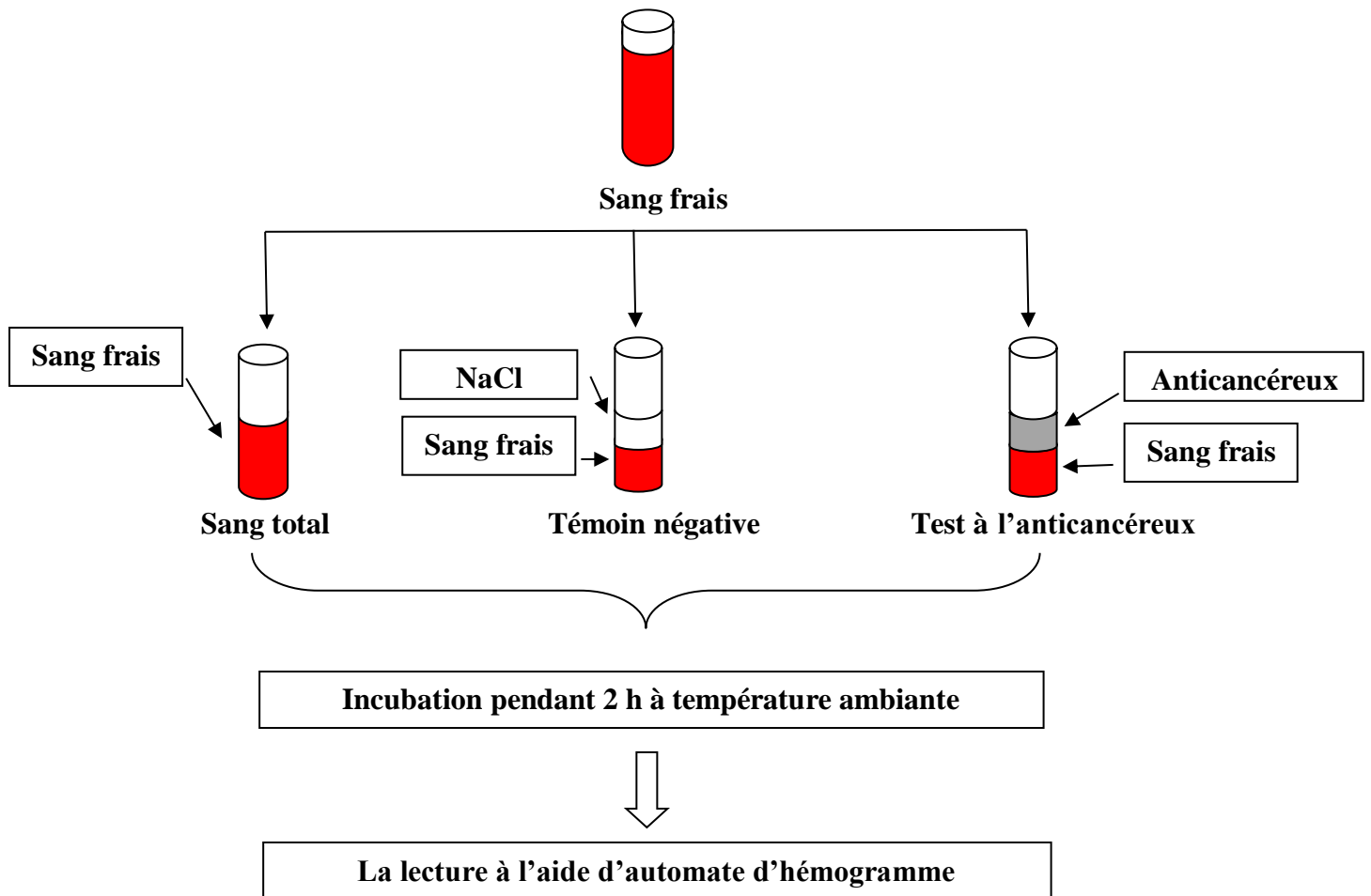
Les différents antioxydants utilisés seuls ou combinés, vitamine C (acide ascorbique), vitamine E (tocophérol), ont été préparés à une concentration de (Vit E = 0,25 mg/ml), (Vit C = 0,1 mg/ml) afin d'évaluer leurs effets protecteurs à l'égard de la toxicité induite par les anticancéreux, in vitro.

### **IV.2.4. Etude de l'effet cytotoxique et protecteur sur le sang totale humain**

#### **IV.2.4.1. Test de toxicité des anticancéreux**

Le principe de base de cette méthode consiste à traiter le sang total avec les différentes molécules de chimiothérapie préparées préalablement et de déterminer le nombre cellulaire, par l'automate d'hémogramme.

La figure (15) illustre le protocole expérimentale utilisé dans l'étude de toxicités des anticancéreux



**Figure 15 : Protocole expérimentale de l'évaluation de toxicité des anticancéreux**

IV.2.4.2. Test de protection des vitamines E et C

L'effet toxique des antioxydants sur le sang total a été vérifié en incubant les différentes molécules avec le sang frais.

La figure (16) illustre le protocole expérimental utilisé dans l'étude de l'effet cytoprotecteur des antioxydants combinés avec les molécules de chimiothérapie

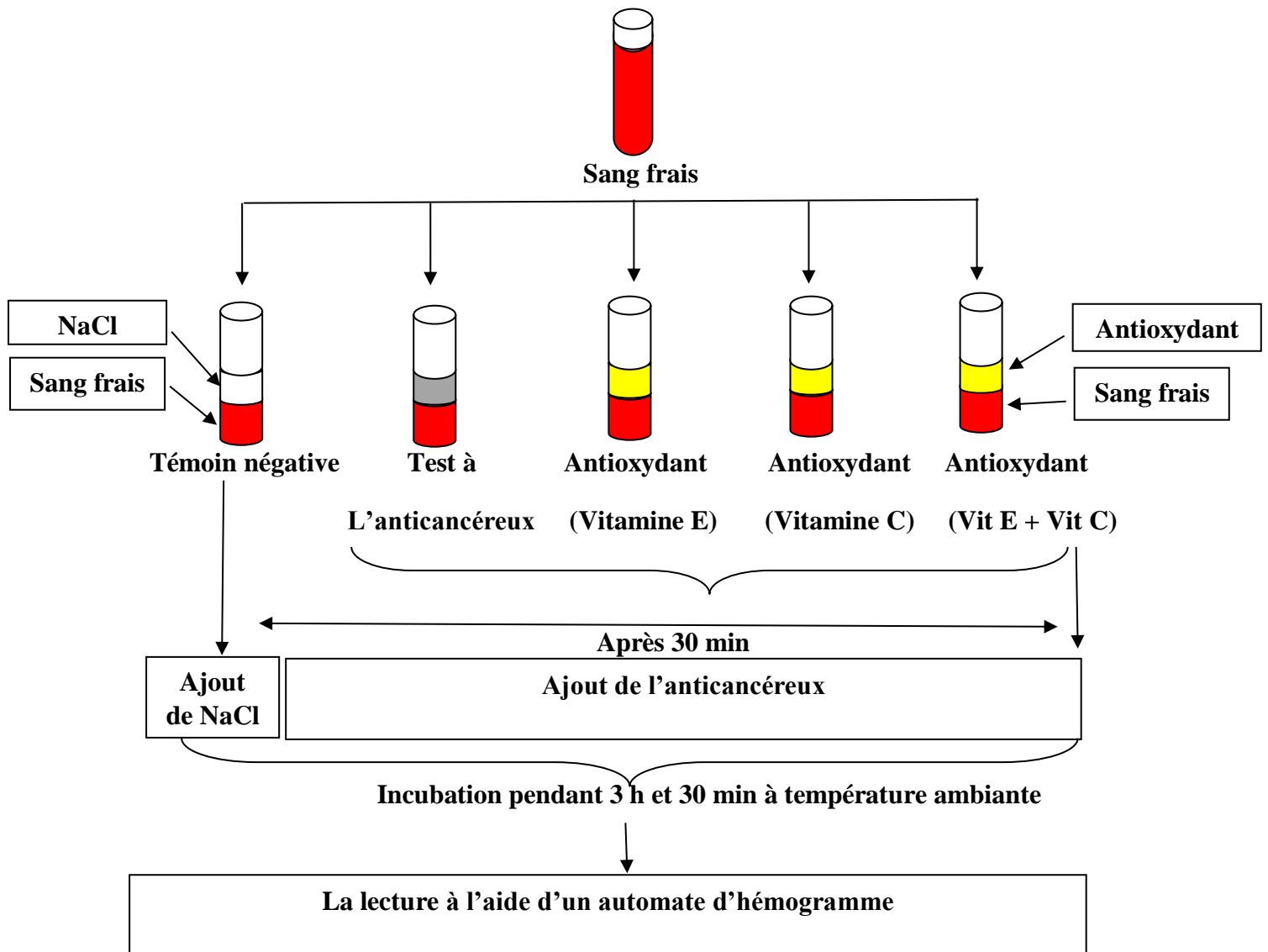


Figure 16 : Protocole expérimental de l'évaluation de l'effet cytoprotecteur des antioxydants combinés avec les anticancéreux

#### **IV.2.2. Analyses statistique**

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel Graph Pad Prism 5, les résultats sont présentés comme moyenne  $\pm$  écart type (n =3). Les valeurs sont données en \* p < 0,05 ;

\*\* p < 0,01 ; \*\*\* p < 0,001 (ou bien en # p < 0,05 ; ## p < 0,01 ; ### p < 0,001). Le test ANOVA One-Way a été utilisé pour comparer la différence entre chaque groupe traité avec les anticancéreux sélectionnés. Les valeurs de p < 0,05 ont été considérées comme significatives.



## *Résultats et discussion*

## **V. Résultats et discussion**

### **V.1. Etude de la cytotoxicité des anticancéreux sur les globules blancs et les plaquettes**

#### V.1.1. Test de toxicité des anticancéreux

Afin d'évaluer l'effet cytotoxique des agents de chimiothérapie à savoir le CBDCA et TXL ont été introduits pour induire une altération des membranes biologiques des globules blancs et les plaquettes.

Le sang total a été incubé avec CBDCA pendant 2h après la lecture à l'aide d'automate d'hémogramme. La figure 17 (A) représente les variations de nombres des GBs et GRs, (B) les nombres des mononucléaires et polynucléaires suite à leur exposition aux anticancéreux (CBDCA seul). Les résultats montrent que le nombre des GBs et PNN diminuent significativement après l'ajout des anticancéreux (CBDCA) par contre il y a aucun effet sur les GRs.

Nous remarquons que le traitement par le CBDCA est réduit le nombre de GBs directement, donc cet agent anticancéreux à un effet cytotoxique direct sur les GBs.

Le traitement avec le CBDCA est réduit le nombre de PNN ce qui montre que cette anticancéreux à un effet cytotoxique directe sur ces cellules.

Le traitement avec le CBDCA ne réduit pas le nombre des GRs, ce qui signifié que cet agent n'est pas un effet cytotoxique direct sur les GRs. Des études ont montrés que construit un complexe de coordination stable avec (PS) in vitro soit dans des systèmes de modèle lipidique purs, soit dans des systèmes de biomembrane purifiés, il a été suggéré que complexe pourrait ne pas jouer un rôle direct dans la cytotoxicité de CDDP sur les globules rouges, sachant que le CDDP se lie à la monocouche interne de la membrane des GRs. Donc ils n'ont pas trouvés un effet cytotoxique direct de CDDP sur les GRs. Ces résultats peuvent être confirmés notre étude de CBDCA sur les GRs, tandis que le CDDP et le CBDCA sont des anticancéreux de même famille (les agents alkylants à base de platine).

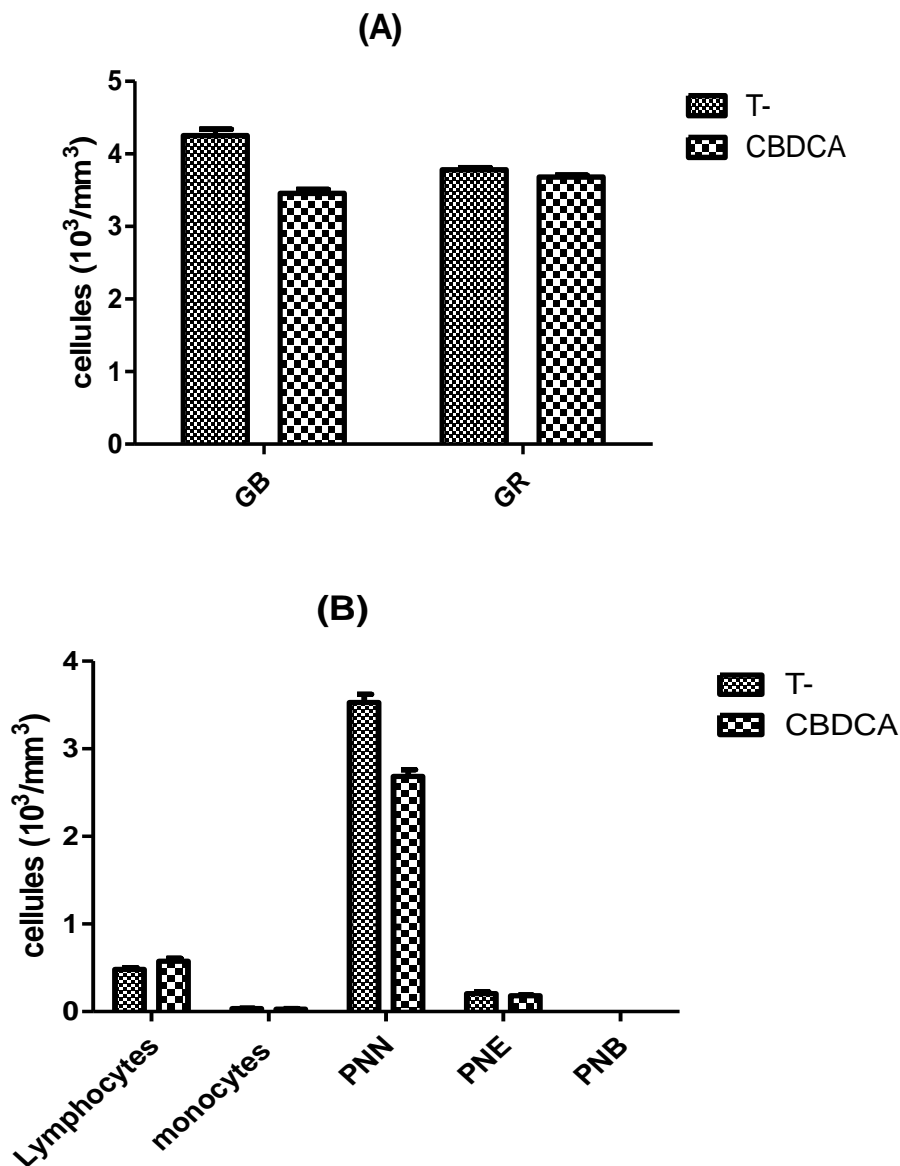
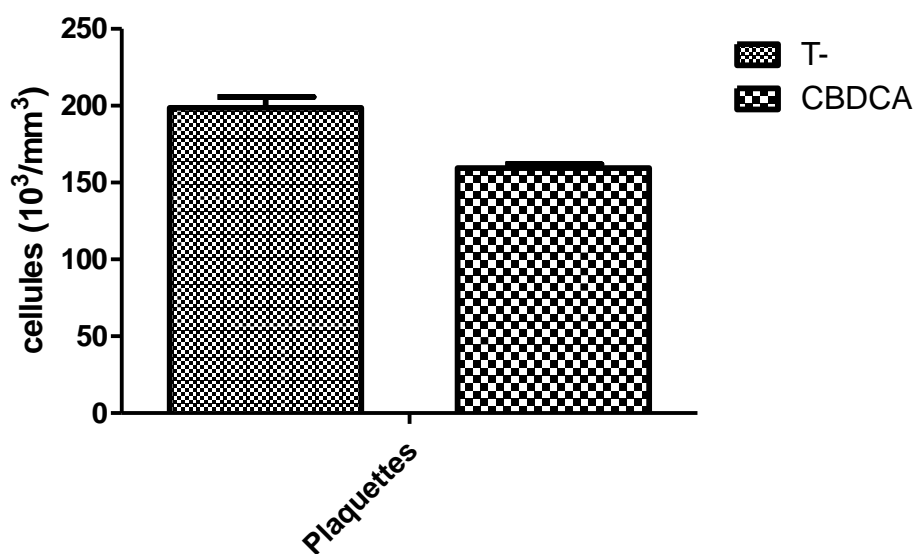


Figure 17 : (A) Nombres des globules blancs et les globules rouges, (B) Nombres des polynucléaires et mononucléaires après traitements avec CBDCA. T : témoin négatif (sans traitement) ; l'anticancéreux : « CBDCA : Carboplatine (5mg/ml) ».

La figure 18 représente les variations de nombres des PLT suite à leur exposition aux anticancéreux (CBDCA seul). Les résultats montrent que le nombre des PLT diminuent significativement après l'ajout d'anticancéreux (CBDCA seul).

Le traitement avec le CBDCA est réduit le nombre des PLT, ce qui signifié que cet agent à un effet cytotoxique direct sur les PLT. Des études ont démontrés que la DOX peut être induire une cytotoxicité plaquettaire par les mécanismes séquentielle du SO ces résultats ont été confirmés dans un modèle de rat in vivo, dont le traitement par le DOX réduit directement le nombre des plaquettes, ainsi la génération des ROS reflète que le DOX induit la cytotoxicité plaquettares peut contribuer à la thrombocytopénie chez les patients cancéreux. La dose de DOX est administrée par perfusion IV et les cellules sanguines y'a compris les PLT peuvent mise en contact directe avec des niveaue élevée de DOX, exposant les PLT en circulation à un risque accrue de cytotoxicité induite par des produits chimiques et la lyse cellulaires. Donc la myélotoxicité de DOX était considéré comme le seul facteur contributif à la thrombocytopénie.

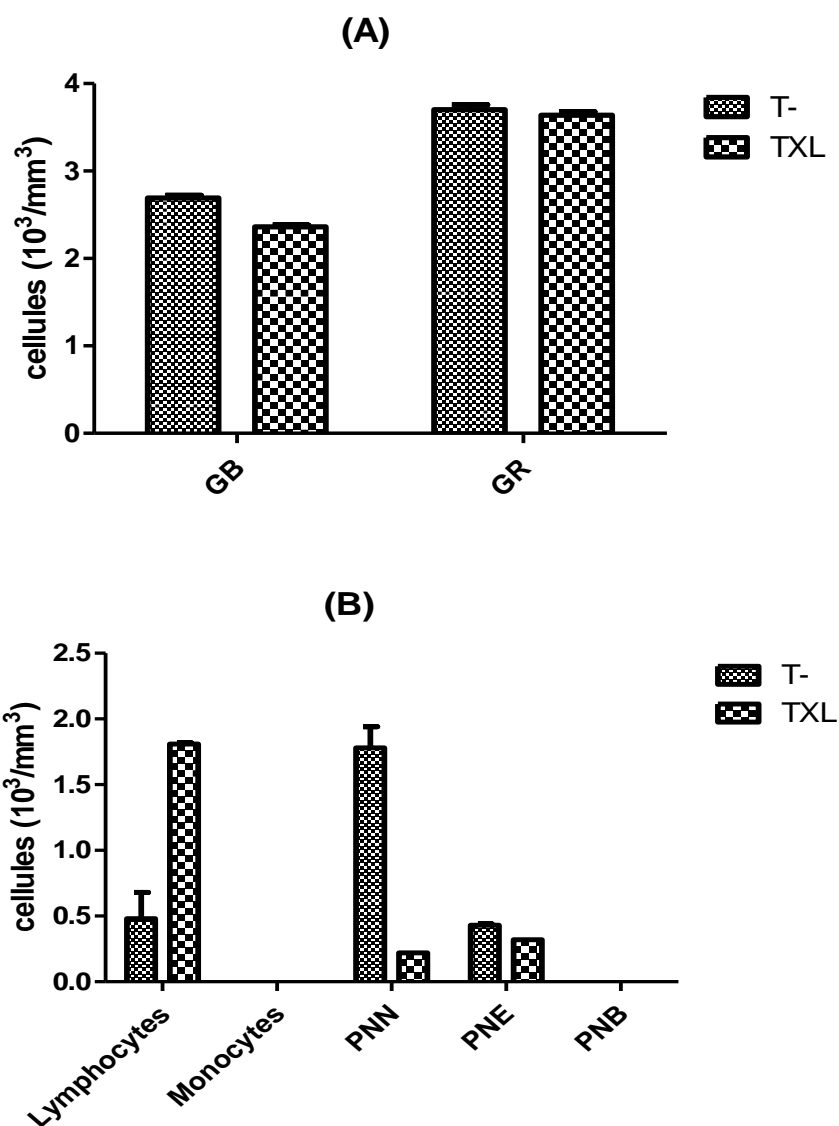


**Figure 18 : Nombres des plaquettes après traitement avec CBDCA. T : témoin négatif (sans traitement) ; l'anticancéreux : « CBDCA : Carboplatine (5mg/ml) ».**

Le sang total a été incubé avec TXL pendant 3h et 30 min après la lecture à l'aide d'automate d'hémogramme. La figure 19 (A) représente les variations de nombres des GBs et GRs, (B) les nombres des mononucléaires et polynucléaires suite à leur exposition aux anticancéreux (TXL seul). Les résultats montrent que le nombre des GBs, GRs, PNN et PNE diminuent significativement après l'ajout d'anticancéreux (TXL seul).

Nous remarquons que le traitement par le TXL est réduit le nombre de GBs, GRs directement, donc cet agent anticancéreux a un effet cytotoxique directe sur les GBs, GRs.

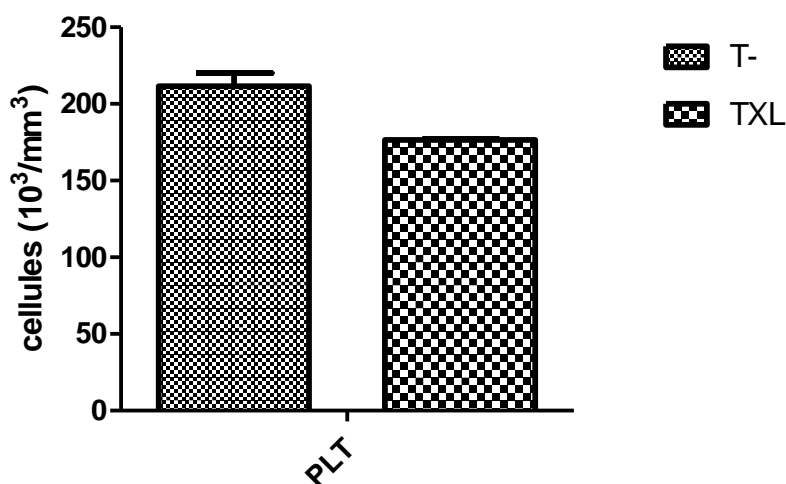
Le traitement avec le TXL est réduit le nombre de PNN, PNE ce qui montre que cette anticancéreux a un effet cytotoxique directe sur ces cellules.



**Figure 19 : (A) Nombres des globules blancs et les globules rouges, (B) Nombres des polynucléaires et mononucléaires après traitements avec TXL.** T : témoin négatif (sans traitement) ; l'anticancéreux : « TXL : Paclitaxel (0,6 mg/ml) ».

La figure 20 représente les variations de nombres des PLT suite à leur exposition aux anticancéreux (TXL seul). Les résultats montrent que le nombre des PLT diminuent significativement après l'ajout d'anticancéreux (TXL seul).

Le traitement avec le TXL est réduit le nombre des PLT, ce qui signifié que cet agent à un effet cytotoxique directe sur les PLT. Selon les études précédemment montrés sur le DOX, le TXL a un effet cytotoxique grave et qui rassemble à la DOX.



**Figure 20 : Nombres des plaquettes après traitement avec TXL.** T : témoin négatif (sans traitement) ; l'anticancéreux : « TXL : Paclitaxel (0,6 mg/ml) ».

### V.1.2. Test de protection des vitamines E et C

Afin d'évaluer l'effet cytoprotecteur de quelques antioxydants (Vitamine E, C), des agents de chimiothérapie à savoir le CBDCA, TXL ont été introduits pour une altération des membranes des globules blancs et plaquettes.

La figure 21 (A) représente les variations de nombres des GBs et les GRs, (B) les variations de nombres des polynucléaires et mononucléaires suite à leur exposition aux anticancéreux CBDCA, ainsi qu'aux différents antioxydants (vitamine E, C et combinés).

Les résultats montrent une Co-incubation avec les antioxydants révèle une cytoprotection avec la vitamine C qui protège les GBs contre le CBDCA par contre il y'a aucun effet cytoprotecteur par la vitamine E seul et Combinée. Nous remarquons un faible effet cytoprotecteur par la vitamine E seule sur les GRs. Les PNN ont un meilleur effet cytoprotecteur avec la vitamine C seule et aucun effet par les autres vitamines. Les plaquettes ont un effet cytoprotecteur par vitamine E et vitamine C, par contre il y'a aucun effet cytoprotecteur pour les vitamine (E+C).

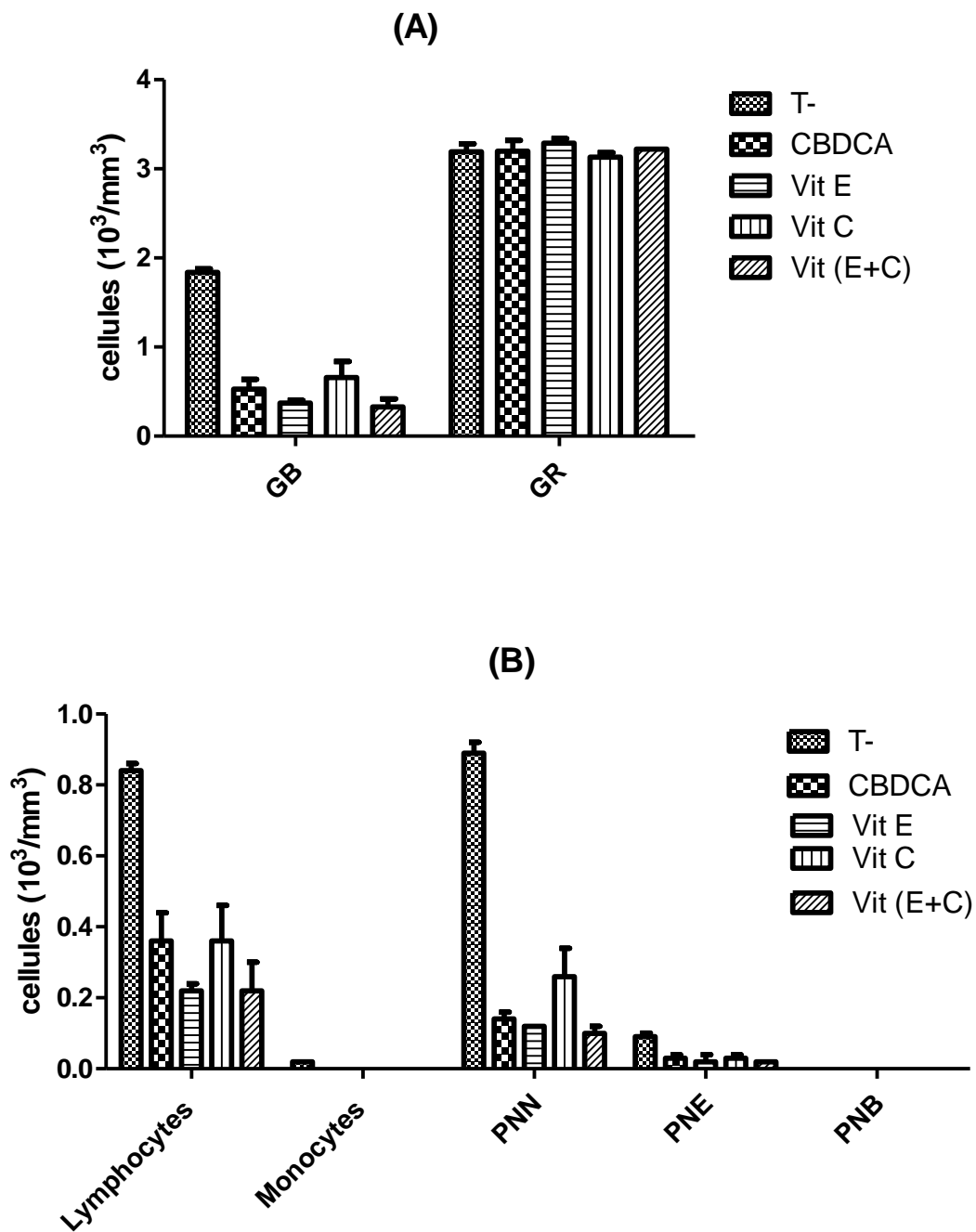
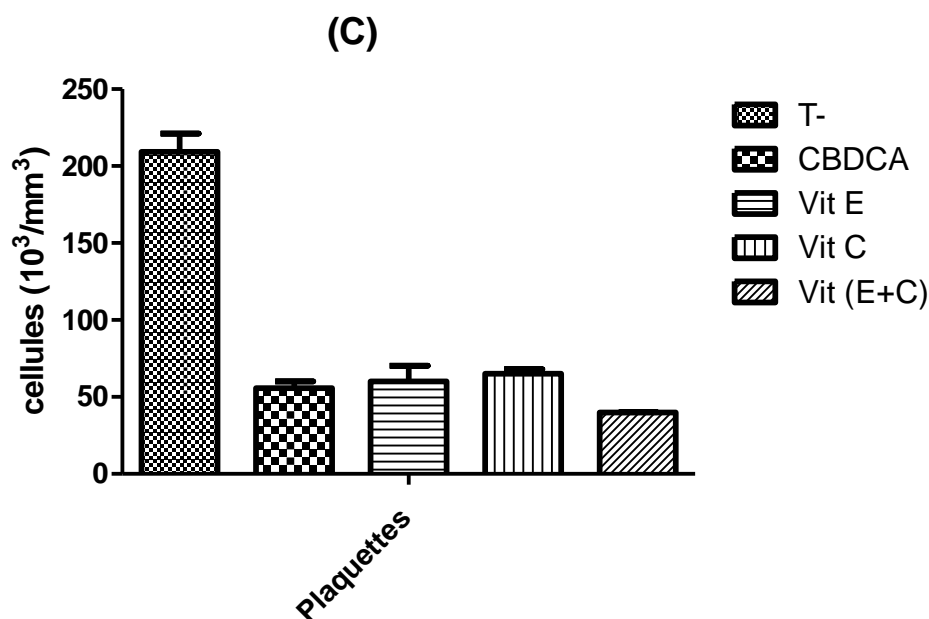


Figure 21 : (A) Nombres des globules blancs et rouges, (B) Nombres des polynucléaires et mononucléaires après traitements avec l'anticancéreux et antioxydants. T : témoin négatif (sans traitement) ; l'anticancéreux : « CBDCA : Carboplatine (5 mg/ml) » ; les antioxydants : Vitamine E (0,25 mg/ml) ; Vitamine C (0,1 mg/ml) ; et combinés.



La figure 22 représente les variations de nombres des PLT suite à leur exposition aux anticancéreux CBDCA, ainsi qu'aux différents antioxydants (vitamine E, C et combinés).

Les résultats montrent une Co-incubation avec les antioxydants révèle une cytoprotection avec la vitamine C et E qui protège les PLT contre CBDCA, par contre il y'a aucun effet cytoprotecteur pour les vitamine (E+C).



**Figure 22 : Nombres des plaquettes après traitement avec l'anticancéreux et antioxydants.** T : témoin négatif (sans traitement) ; l'anticancéreux : « CBDCA : Carboplatine (5 mg/ml) » ; les antioxydants : Vitamine E (0,25 mg/ml) ; Vitamine C (0,1 mg/ml) ; et combinés.

La figure 23 (A) représente les variations de nombres des GBs et les GRs, (B) les variations de nombres des polynucléaires et mononucléaires suite à leur exposition aux anticancéreux TXL, ainsi qu'aux différents antioxydants (vitamine E, C et combinés).

Les résultats obtenus montrent que il y'a aucun effet cytoprotecteur pour les GBs avec les vitamines E et C seuls et combinés. Il y'a un faible effet cytoprotecteur avec la vitamine C seule sur les GRs. Toutes les vitamines E, C et combinés ont un effet cytoprotecteur sur les lymphocytes.

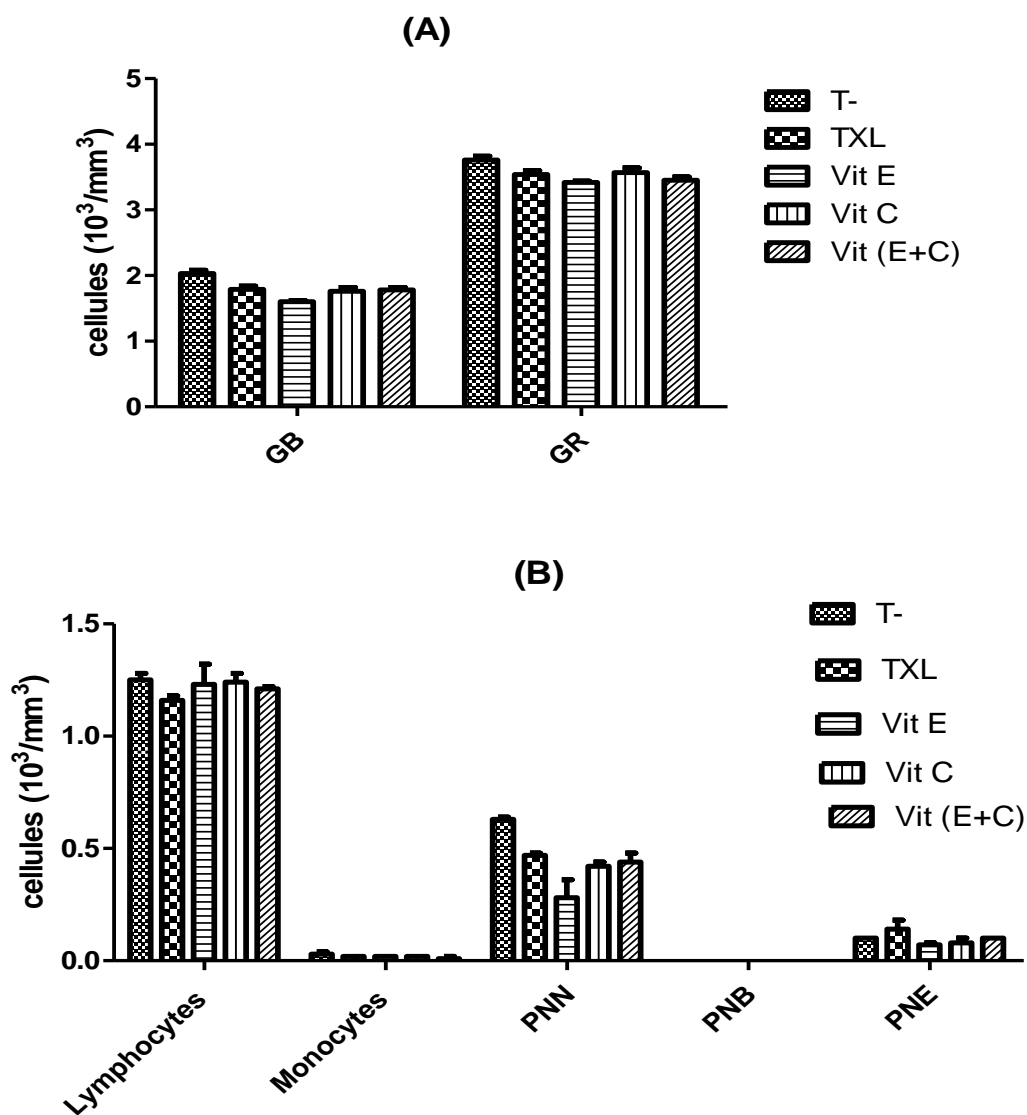
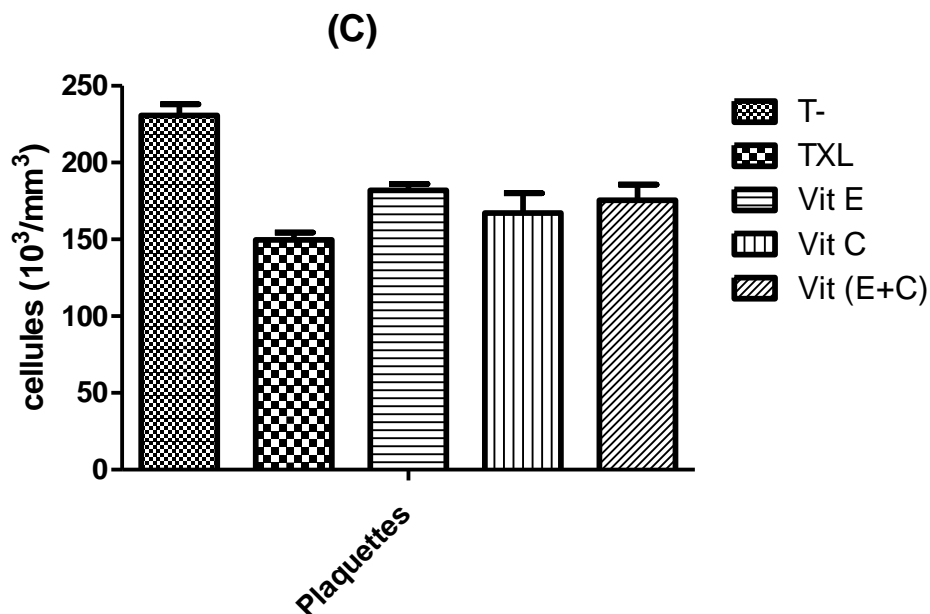


Figure 23 : (A) Nombres des globules blancs et rouges, (B) Nombres des polynucléaires et mononucléaires après traitements avec l'anticancéreux et antioxydants. T<sup>-</sup> : témoin négatif (sans traitement) ; l'anticancéreux : « TXL : Paclitaxel (0,6 mg/ml) » ; les antioxydants : Vitamine E (0,1 mg/ml) ; Vitamine C (0,25 mg/ml) ; et combinés.

La figure 24 représente les variations de nombres des PLT suite à leur exposition aux anticancéreux TXL, ainsi qu'aux différents antioxydants (vitamine E, C et combinés).

Les résultats obtenus montrent que les vitamines E et C seuls et combinés protègent les PLT, donc il y'a un effet cytoprotecteur pour les PLT par ces vitamines.

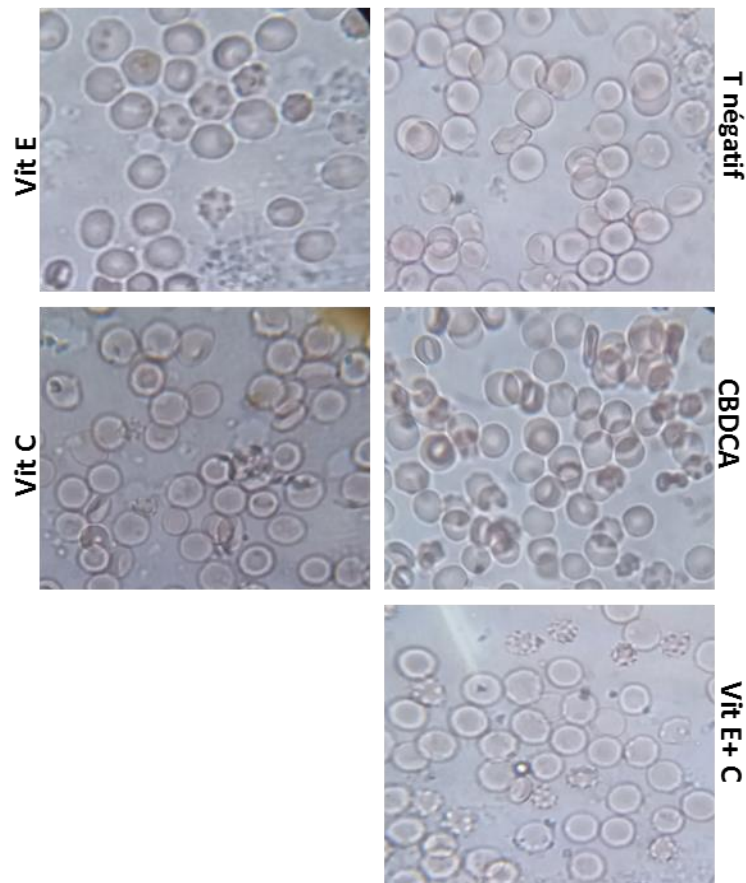


**Figure 24 : Nombres des plaquettes après traitement avec l'anticancéreux et antioxydants.** T<sup>-</sup> : témoin négatif (sans traitement) ; l'anticancéreux : « TXL : Paclitaxel (0,6 mg/ml) » ; les antioxydants : Vitamine E (0,1 mg/ml) ; Vitamine C (0,25 mg/ml) ; et combinés.

**Analyse morphologique :**

La figure 25 représente un frotti sanguin de sang humain traité par CBDCA et protégé par la vitamine E et C seule et combinés à  $G \times 100$ .

Nous remarquons que dans le témoin négatif, il y'a des cellules normales vivantes avec des membranes intacte, par contre le cas des cellules traitées par le CBDCA, forme des cellules anormales (perturbation de la forme) et les membranes altérées, lyse cellulaire (la morte cellulaire), présence des granulations sur la membrane. Dans le cas de vitamine C la forme des cellules plus au moins normale, la membrane moins altérée et la plupart des cellules sont vivantes donc la vitamine C a protégée plus au moins la membrane des cellules. La vitamine E et (E+C) montrent que les cellules altérées, les membranes sont perturbées et les cellules sont lysées. Donc la vitamie E et (E+C) n'ont pas montrées une protection significative. Toutes ces résultats est confirmés les résultats précédantes.



**Figure 25 :** Frottis sanguines de sang humain traité par le CBDCA et protégé par vitamine E et C seule et combinés à  $G \times 100$ . T : témoin négatif (sans traitement) ;

l'anticancéreux : « CBDCA : Carboplatine (5 mg/ml) » ; les antioxydants : Vitamine E (0,25 mg/ml) ; Vitamine C (0,1 mg/ml) ; et combinés.

# *Conclusion*

## **Conclusion et perspectives**

La chimiothérapie est un traitement très efficace pour traiter le cancer, en utilisant des médicaments anticancéreux qui ont cibles pour les cellules anticancéreuses et inhibent leur croissance via des mécanismes en induisant un SO. Cependant, ces traitement peuvent également affecter les cellules saines et entraines des effets secondaires tels que la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie chimio induites. Les antioxydants sont des molécules utilisées pour protéger ces toxicités hématologiques.

A travers notre recherche bibliographique, nous avons trouvés que plusieurs types d'anticancéreux provoquent des toxicités hématologiques agissent via des mécanismes sur la moelle osseuse et entraine des effets médullaires.

Pour cela nous dirigé vers un travail pratique in vitro et à partir des résultats trouvées, nous constatons que : le traitement des cellules sanguines GRs, PLT, GBs par dieux anticancéreux CBDCA et TXL montre que ces anticancéreux ont un effet cytotoxique directe sur la membrane des cellules.

Le prétraitement avec les deux molécules antioxydants à savoir la vitamine C, E seuls ou combinés montre que ces molécules ont un effet cytoprotecteur sur la membrane des cellules sanguines notamment GRs, GBs, PLT. Certains antioxydants parfois ne présentent pas cet effet protecteur. Par conséquent, ces effets observés différent d'un antioxydant à un autre et selon le type de l'agent anticancéreux utilisé.

Donc, les molécules antioxydants ont des effets cytoprotecteurs majeurs dans la prévention contre l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie chimio induites, ils ont également un rôle important en minimisant les dommages oxydatifs contre les cellules normales.

Pour cela, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de ces traitements, en augmentant la gamme des molécules antioxydants et bien étudier leurs propriétés et effets, dans des essais cliniques à grande échelle pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer.

# *Références bibliographiques*



## Références

- Abu Samaan, T. M., M. Samec, A. Liskova, P. Kubatka and D. Büsselberg (2019). Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer. *Biomolecules* **9**(12): 789.
- Al-Samkari, H. and G. Soff (2021). Clinical challenges and promising therapies for chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol.* 2021; 14 (5): 437–48.
- Bockamp, E., S. Rosigkeit, D. Siegl and D. Schuppan (2020). Nano-enhanced cancer immunotherapy: immunology encounters nanotechnology. *Cells* **9**(9): 2102.
- Boxer, L. and D. C. Dale (2002). Neutropenia: causes and consequences. Seminars in hematology, Elsevier.
- Bryer, E. and D. J. I. J. o. C. T. M. Henry (2018). Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. **6**: 21.
- Bukowski, K., M. Kciuk and R. Kontek (2020). Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci* **21**(9).
- Camus, G., V. Jandard, A.-G. Caffin and X. J. R. d. m. r. A. Bohand (2013). Effets indésirables des médicaments anticancéreux utilisés en pneumologie. **5**(5): 367-374.
- Abu Samaan, T. M., M. Samec, A. Liskova, P. Kubatka and D. Büsselberg (2019). Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer. *Biomolecules* **9**(12): 789.
- Al-Samkari, H. and G. Soff (2021). Clinical challenges and promising therapies for chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol.* 2021; 14 (5): 437–48.
- Ali, S. S., H. Ahsan, M. K. Zia, T. Siddiqui and F. H. J. J. o. f. b. Khan (2020). Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. **44**(3): e13145.
- Aslam, M. S., S. Naveed, A. Ahmed, Z. Abbas, I. Gull and M. A. J. J. o. C. T. Athar (2014). Side effects of chemotherapy in cancer patients and evaluation of patients opinion about starvation based differential chemotherapy. **2014**.
- Bockamp, E., S. Rosigkeit, D. Siegl and D. Schuppan (2020). Nano-enhanced cancer immunotherapy: immunology encounters nanotechnology. *Cells* **9**(9): 2102.
- Boxer, L. and D. C. Dale (2002). Neutropenia: causes and consequences. Seminars in hematology, Elsevier.
- Bryer, E. and D. J. I. J. o. C. T. M. Henry (2018). Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. **6**: 21.
- Bukowski, K., M. Kciuk and R. Kontek (2020). Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci* **21**(9).
- Camus, G., V. Jandard, A.-G. Caffin and X. J. R. d. m. r. A. Bohand (2013). Effets indésirables des médicaments anticancéreux utilisés en pneumologie. **5**(5): 367-374.
- Cersosimo, R. J. J. A. o. P. (1998). Irinotecan: a new antineoplastic agent for the management of colorectal cancer. **32**(12): 1324-1333.
- Claire, F. (2018). L'ANEMIE CHIMIO-INDUITE.
- Clere, N. J. A. p. (2016). Les traitements du cancer du sein. **55**(558): 20-25.
- Coffee, C., J. K. Roush, M. L. J. V. Higginbotham and C. Oncology (2020). Carboplatin-induced myelosuppression as related to body weight in dogs. **18**(4): 804-810.
- Cui, L., J. Huang, Y. Zhan, N. Qiu, H. Jin, J. Li, H. Huang and H. J. L. S. Li (2021). Association between the genetic polymorphisms of the pharmacokinetics of anthracycline drug and myelosuppression in a patient with breast cancer with anthracycline-based chemotherapy. **276**: 119392.
- Daenen, K., A. Andries, D. Mekahli, A. Van Schepdael, F. Jouret and B. Bammens (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology* **34**: 975-991.
- Dasari, S. and P. B. J. E. j. o. p. Tchounwou (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. **740**: 364-378.
- Demirci-Çekiç, S., G. Özkan, A. N. Avan, S. Uzunboy, E. Çapanoğlu, R. J. J. o. p. Apak and b. analysis (2022). Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. **209**: 114477.
- Di Meo, S., T. T. Reed, P. Venditti, V. M. J. O. m. Victor and c. longevity (2016). Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. **2016**.

- El-Agawy, M. S. E.-d., A. M. M. Badawy, M. R. Rabei, M. M. A. Elshaer, E. M. El Nashar, M. A. Alghamdi, M. A. Alshehri and H. R. H. Elsayed (2022). Methotrexate-Induced Alteration of Renal Aquaporins 1 and 2, Oxidative Stress and Tubular Apoptosis Can Be Attenuated by Omega-3 Fatty Acids Supplementation. *International Journal of Molecular Sciences* **23**(21): 12794.
- Famurewa, A. C., A. G. Mukherjee, U. R. Wanjari, A. Sukumar, R. Murali, K. Renu, B. Vellingiri, A. Dey and A. V. J. L. S. Gopalakrishnan (2022). Repurposing FDA-approved drugs against the toxicity of platinum-based anticancer drugs. 120789.
- Faure, S. J. A. p. (2010). Anticancéreux cytotoxiques. **49**(497): 51.
- Forman, H. J. and H. Zhang (2021). Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* **20**(9): 689-709.
- FRERES, P., E. GONNE, J. COLLIGNON, J.-B. GIOT, C. GENNIGENS and G. J. R. M. d. L. JERUSALEM (2015). Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient cancéreux. **70**(4).
- Gao, A., L. Zhang and D. J. D. O. Zhong (2023). Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. **14**(1): 10.
- Garait, B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®, Université Joseph-Fourier-Grenoble I.
- Gharbi, O., S. B. H. Hassen, N. Kaabia, S. Limam, M. H. Amor, L. B. Fatma, A. Landolsi, M. Hochlef, A. Letaief and J. J. P. B. Boukadida (2008). Les neutropénies fébriles chimio-induites: à propos de 200 épisodes: Profil clinique, microbiologique et thérapeutique. **56**(3): 154-157.
- Gong, L., Y. Zhang, C. Liu, M. Zhang and S. Han (2021). Application of radiosensitizers in cancer radiotherapy. *International journal of nanomedicine* **16**: 1083.
- Goudable, J. and A. J. N. c. e. m. Favier (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. **11**(2): 115-120.
- Gremmel, T., A. L. Frelinger III and A. D. Michelson (2016). Platelet physiology. Seminars in thrombosis and hemostasis, Thieme Medical Publishers.
- Haleng, J., J. Pincemail, J.-O. Defraigne, C. Charlier and J.-P. Chapelle (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège* **62**(10).
- He, L., T. He, S. Farrar, L. Ji, T. Liu, X. J. C. P. Ma and Biochemistry (2017). Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. **44**(2): 532-553.
- Hidalgo, M., D. Castellano, L. Paz-Ares, C. Gravalos, M. Diaz-Puente, R. Hitt, S. Alonso and H. Cortes-Funes (1999). Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology* **17**(2): 585-585.
- Jain, D. and W. Aronow (2019). Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. *Hospital Practice* **47**(1): 6-15.
- Johnstone, T. C., K. Suntharalingam and S. J. Lippard (2016). The next generation of platinum drugs: targeted Pt (II) agents, nanoparticle delivery, and Pt (IV) prodrugs. *Chemical reviews* **116**(5): 3436-3486.
- Klinken, S. P. J. T. i. j. o. b. and c. biology (2002). Red blood cells. **34**(12): 1513-1518.
- Krukiewicz, K. and J. K. Zak (2016). Biomaterial-based regional chemotherapy: Local anticancer drug delivery to enhance chemotherapy and minimize its side-effects. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* **62**: 927-942.
- Kutlu, H., E. Avci and F. J. M. h. Özyurt (2020). White blood cells detection and classification based on regional convolutional neural networks. **135**: 109472.
- Lee, E. Q., I. C. Arrillaga-Romany and P. Y. Wen (2012). Neurologic complications of cancer drug therapies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* **18**(2): 355-365.
- Leverve, X. J. C. d. N. e. d. D. (2009). Stress oxydant et antioxydants? **44**(5): 219-224.
- Liguori, I., G. Russo, F. Curcio, G. Bulli, L. Aran, D. Della-Morte, G. Gargiulo, G. Testa, F. Cacciatore and D. Bonaduce (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*: 757-772.
- Liguori, I., G. Russo, F. Curcio, G. Bulli, L. Aran, D. Della-Morte, G. Gargiulo, G. Testa, F. Cacciatore and D. J. C. i. i. a. Bonaduce (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. 757-772.
- Mackey, M. C., S. Glisovic, J. M. Leclerc, Y. Pastore, M. Krajcinovic and M. Craig (2021). The timing of cyclic cytotoxic chemotherapy can worsen neutropenia and neutrophilia. *British Journal of Clinical Pharmacology* **87**(2): 687-693.

- Mameri, A., L. Bournine, L. Mouni, S. Bensalem and M. Iguer-Ouada (2021). Oxidative stress as an underlying mechanism of anticancer drugs cytotoxicity on human red blood cells' membrane. *Toxicology in Vitro* **72**: 105106.
- Markman, M. J. E. O. o. D. S. (2003). Toxicities of the platinum antineoplastic agents. **2**(6): 597-607.
- Martino, E., G. Casamassima, S. Castiglione, E. Cellupica, S. Pantalone, F. Papagni, M. Rui, A. M. Siciliano, S. J. B. Collina and m. c. letters (2018). Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. **28**(17): 2816-2826.
- Marwa, R. and M. BENOUDINA (2019). Le rôle des antioxydants dans la lutte contre le stress oxydatif, Abdelhafid boussouf university Centre mila.
- Morena, M., M. Martin-Mateo, J. Cristol and B. J. N. Canaud (2002). Stress oxydant, hémoincompatibilité et complications de la dialyse au long cours. **23**(5): 201-208.
- Mosca, L., A. Ilari, F. Fazi, Y. G. Assaraf and G. Colotti (2021). Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resistance Updates* **54**: 100742.
- Mosca, L., A. Ilari, F. Fazi, Y. G. Assaraf and G. Colotti (2021). Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resist Updat* **54**: 100742.
- Nandhakumar, R., N. K. Kasinathan and N. D. Sivasithamparam (2013). Protective role of morin on the attenuation of chemotherapeutic agent, 5-fluorouracil, induced biochemical alterations in erythrocyte membrane—an in vivo animal study. *Biomedicine & Preventive Nutrition* **3**(1): 19-25.
- Ormrod, D. and C. M. J. D. Spencer (1999). Topotecan: a review of its efficacy in small cell lung cancer. **58**: 533-551.
- Oun, R., Y. E. Moussa and N. J. Wheate (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton transactions* **47**(19): 6645-6653.
- Ozben, T. J. J. o. p. s. (2007). Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. **96**(9): 2181-2196.
- Paravicini, T. M. and R. M. Touyz (2008). NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes care* **31**(Supplement\_2): S170-S180.
- Park, K., Y. Kim, M. Son, D. Chae and K. J. P. Park (2022). A Pharmacometric Model to Predict Chemotherapy-Induced Myelosuppression and Associated Risk Factors in Non-Small Cell Lung Cancer. **14**(5): 914.
- Paul, M., M. Hemshekhar, R. M. Thushara, M. S. Sundaram, S. K. NaveenKumar, S. Naveen, S. Devaraja, K. Somyajit, R. West and Basappa (2015). Methotrexate promotes platelet apoptosis via JNK-mediated mitochondrial damage: alleviation by N-acetylcysteine and N-acetylcysteine amide. *PLoS one* **10**(6): e0127558.
- Pincemail, J., K. Bonjean, K. Cayeux and J.-O. J. N. c. e. m. Defraigne (2002). Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. **16**(4): 233-239.
- Pisoschi, A. M. and A. J. E. j. o. m. c. Pop (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **97**: 55-74.
- Raina, K. and R. J. A. P. S. Agarwal (2007). Combinatorial strategies for cancer eradication by silibinin and cytotoxic agents: efficacy and mechanisms. **28**(9): 1466-1475.
- Ré, D., I. Nafia, A. Nieoullon, L. K. Le Goff and L. Had-Aissouni (2005). Stress oxydatif cérébral: les astrocytes sont-ils vulnérables aux faibles concentrations intracellulaires de glutamate? Implications sur la survie neuronale. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, Elsevier.
- Rivankar, S. (2014). An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *Journal of cancer research and therapeutics* **10**(4): 853-858.
- SALSABIL, K. and B. NECHOUA Etude sur les molécules anticancéreuses phytosynthétiques et leur mode d'action.
- Schuster, M., A. Nechansky and R. Kircheis (2006). Cancer immunotherapy. *Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology* **1**(2): 138-147.
- Shukla, P. and R. Singh (2015). Potential pharmacological interventions against hematotoxicity: an overview. *Expert Review of Hematology* **8**(4): 505-514.
- Shukla, P. and R. J. E. R. o. H. Singh (2015). Potential pharmacological interventions against hematotoxicity: an overview. **8**(4): 505-514.

- Siddiqui, I. A., V. Sanna, N. Ahmad, M. Sechi and H. Mukhtar (2015). Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Ann N Y Acad Sci* **1348**(1): 20-31.
- Valensi, F. J. E.-H. (2005). Morphologie des cellules sanguines normales. **2**(1): 1-13.
- Vamecq, J., L. Vallée, L. Storme, P. Gelé and R. J. P. H. Bordet (2004). Les acteurs immédiats du stress oxydatif. **18**(8).
- Wang, S., S. Y. Chan, Y. Deng, B. L. Khoo and S. L. Chua (2023). Oxidative stress induced by Etoposide anti-cancer chemotherapy drives the emergence of tumor-associated bacteria resistance to fluoroquinolones. *Journal of Advanced Research*.
- Wang, Z., J. Wang, R. Xie, R. Liu and Y. Lu (2015). Mitochondria-derived reactive oxygen species play an important role in Doxorubicin-induced platelet apoptosis. *International journal of molecular sciences* **16**(5): 11087-11100.
- Weaver, B. A. (2014). How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Molecular biology of the cell* **25**(18): 2677-2681.
- Yin, W., J. Wang, L. Jiang and Y. James Kang (2021). Cancer and stem cells. *Exp Biol Med (Maywood)* **246**(16): 1791-1801.
- Zhang, J., M. Chen, Y. Zhang, L. Zhao, R. Yan and K. Dai (2015). Carmustine induces platelet apoptosis. *Platelets* **26**(5): 437-442.
- Zhang, W., L. Zhao, J. Liu, J. Du, Z. Wang, C. Ruan and K. Dai (2012). Cisplatin induces platelet apoptosis through the ERK signaling pathway. *Thrombosis research* **130**(1): 81-91.
- Zhang, Y. and Z. Zhang (2020). The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* **17**(8): 807-821.
- Zhang, Z., L. Chen, C. Zhao, Q. Gong, Z. Tang, H. Li and J. Tao (2022). CASC9 potentiates gemcitabine resistance in pancreatic cancer by reciprocally activating NRF2 and the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Cell Biology and Toxicology*: 1-12.
- Zhu, C., X. Ren, D. Liu and C. Zhang (2021). Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Toxicology* **460**: 152882.
- Daenen, K., A. Andries, D. Mekahli, A. Van Schepdael, F. Jouret and B. Bammens (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology* **34**: 975-991.
- Demirci-Çekiç, S., G. Özkan, A. N. Avan, S. Uzunboy, E. Çapanoğlu, R. J. J. o. p. Apak and b. analysis (2022). Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. **209**: 114477.
- Di Meo, S., T. T. Reed, P. Venditti, V. M. J. O. m. Victor and c. longevity (2016). Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. **2016**.
- El-Agawy, M. S. E.-d., A. M. M. Badawy, M. R. Rabei, M. M. A. Elshaer, E. M. El Nashar, M. A. Alghamdi, M. A. Alshehri and H. R. H. Elsayed (2022). Methotrexate-Induced Alteration of Renal Aquaporins 1 and 2, Oxidative Stress and Tubular Apoptosis Can Be Attenuated by Omega-3 Fatty Acids Supplementation. *International Journal of Molecular Sciences* **23**(21): 12794.
- Famurewa, A. C., A. G. Mukherjee, U. R. Wanjari, A. Sukumar, R. Murali, K. Renu, B. Vellingiri, A. Dey and A. V. J. L. S. Gopalakrishnan (2022). Repurposing FDA-approved drugs against the toxicity of platinum-based anticancer drugs. 120789.
- Faure, S. J. A. p. (2010). Anticancéreux cytotoxiques. **49**(497): 51.
- Forman, H. J. and H. Zhang (2021). Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* **20**(9): 689-709.
- FRERES, P., E. GONNE, J. COLLIGNON, J.-B. GIOT, C. GENNIGENS and G. J. R. M. d. L. JERUSALEM (2015). Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient cancéreux. **70**(4).
- Gao, A., L. Zhang and D. J. D. O. Zhong (2023). Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. **14**(1): 10.
- Garait, B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GlisODin®, Université Joseph-Fourier-Grenoble I.

- Gharbi, O., S. B. H. Hassen, N. Kaabia, S. Limam, M. H. Amor, L. B. Fatma, A. Landolsi, M. Hochlef, A. Letaief and J. J. P. B. Boukadida (2008). Les neutropénies fébriles chimio-induites: à propos de 200 épisodes: Profil clinique, microbiologique et thérapeutique. **56(3)**: 154-157.
- Gong, L., Y. Zhang, C. Liu, M. Zhang and S. Han (2021). Application of radiosensitizers in cancer radiotherapy. *International journal of nanomedicine* **16**: 1083.
- Gremmel, T., A. L. Frelinger III and A. D. Michelson (2016). Platelet physiology. Seminars in thrombosis and hemostasis, Thieme Medical Publishers.
- Haleng, J., J. Pincemail, J.-O. Defraigne, C. Charlier and J.-P. Chapelle (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège* **62(10)**.
- He, L., T. He, S. Farrar, L. Ji, T. Liu, X. J. C. P. Ma and Biochemistry (2017). Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. **44(2)**: 532-553.
- Hidalgo, M., D. Castellano, L. Paz-Ares, C. Gravalos, M. Diaz-Puente, R. Hitt, S. Alonso and H. Cortes-Funes (1999). Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology* **17(2)**: 585-585.
- Jain, D. and W. Aronow (2019). Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. *Hospital Practice* **47(1)**: 6-15.
- Johnstone, T. C., K. Suntharalingam and S. J. Lippard (2016). The next generation of platinum drugs: targeted Pt (II) agents, nanoparticle delivery, and Pt (IV) prodrugs. *Chemical reviews* **116(5)**: 3436-3486.
- Klinken, S. P. J. T. i. j. o. b. and c. biology (2002). Red blood cells. **34(12)**: 1513-1518.
- Krukiewicz, K. and J. K. Zak (2016). Biomaterial-based regional chemotherapy: Local anticancer drug delivery to enhance chemotherapy and minimize its side-effects. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* **62**: 927-942.
- Kutlu, H., E. Avci and F. J. M. h. Özyurt (2020). White blood cells detection and classification based on regional convolutional neural networks. **135**: 109472.
- Lee, E. Q., I. C. Arrillaga-Romany and P. Y. Wen (2012). Neurologic complications of cancer drug therapies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* **18(2)**: 355-365.
- Leverve, X. J. C. d. N. e. d. D. (2009). Stress oxydant et antioxydants? **44(5)**: 219-224.
- Liguori, I., G. Russo, F. Curcio, G. Bulli, L. Aran, D. Della-Morte, G. Gargiulo, G. Testa, F. Cacciatore and D. Bonaduce (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*: 757-772.
- Liguori, I., G. Russo, F. Curcio, G. Bulli, L. Aran, D. Della-Morte, G. Gargiulo, G. Testa, F. Cacciatore and D. J. C. i. i. a. Bonaduce (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. 757-772.
- Mackey, M. C., S. Glisovic, J. M. Leclerc, Y. Pastore, M. Krajnovic and M. Craig (2021). The timing of cyclic cytotoxic chemotherapy can worsen neutropenia and neutrophilia. *British Journal of Clinical Pharmacology* **87(2)**: 687-693.
- Mameri, A., L. Bournine, L. Mouni, S. Bensalem and M. Iguer-Ouada (2021). Oxidative stress as an underlying mechanism of anticancer drugs cytotoxicity on human red blood cells' membrane. *Toxicology in Vitro* **72**: 105106.
- Marwa, R. and M. BENOUDINA (2019). Le rôle des antioxydants dans la lutte contre le stress oxydatif, Abdelhafid boussouf university Centre mila.
- Morena, M., M. Martin-Mateo, J. Cristol and B. J. N. Canaud (2002). Stress oxydant, hémoincompatibilité et complications de la dialyse au long cours. **23(5)**: 201-208.
- Abu Samaan, T. M., M. Samec, A. Liskova, P. Kubatka and D. Büsselberg (2019). Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer. *Biomolecules* **9(12)**: 789.
- Ahmad, K. A., D. Yuan Yuan, W. Nawaz, H. Ze, C. X. Zhuo, B. Talal, A. Taleb, E. Mais and D. J. F. r. r. Qilong (2017). Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension. **51(4)**: 428-438.
- Al-Samkari, H. and G. Soff (2021). Clinical challenges and promising therapies for chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2021; 14 (5): 437–48.
- Ali, S. S., H. Ahsan, M. K. Zia, T. Siddiqui and F. H. J. J. o. f. b. Khan (2020). Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. **44(3)**: e13145.



- Aslam, M. S., S. Naveed, A. Ahmed, Z. Abbas, I. Gull and M. A. J. J. o. C. T. Athar (2014). Side effects of chemotherapy in cancer patients and evaluation of patients opinion about starvation based differential chemotherapy. **2014**.
- Bockamp, E., S. Rosigkeit, D. Siegl and D. Schuppan (2020). Nano-enhanced cancer immunotherapy: immunology encounters nanotechnology. *Cells* **9**(9): 2102.
- Boxer, L. and D. C. Dale (2002). Neutropenia: causes and consequences. Seminars in hematology, Elsevier.
- Bryer, E. and D. J. I. J. o. C. T. M. Henry (2018). Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. **6**: 21.
- Bukowski, K., M. Kciuk and R. Kontek (2020). Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci* **21**(9).
- Camus, G., V. Jandard, A.-G. Caffin and X. J. R. d. m. r. A. Bohand (2013). Effets indésirables des médicaments anticancéreux utilisés en pneumologie. **5**(5): 367-374.
- Cersosimo, R. J. J. A. o. P. (1998). Irinotecan: a new antineoplastic agent for the management of colorectal cancer. **32**(12): 1324-1333.
- Chen, C., D. Xie, D. A. Gewirtz and N. J. S. t. M. t. T. o. C. T. Li (2022). Nephrotoxicity in cancer treatment: An update. **77**.
- Claire, F. (2018). L'ANEMIE CHIMIO-INDUITE.
- Clere, N. J. A. p. (2016). Les traitements du cancer du sein. **55**(558): 20-25.
- Coffee, C., J. K. Roush, M. L. J. V. Higginbotham and C. Oncology (2020). Carboplatin-induced myelosuppression as related to body weight in dogs. **18**(4): 804-810.
- Cui, L., J. Huang, Y. Zhan, N. Qiu, H. Jin, J. Li, H. Huang and H. J. L. S. Li (2021). Association between the genetic polymorphisms of the pharmacokinetics of anthracycline drug and myelosuppression in a patient with breast cancer with anthracycline-based chemotherapy. **276**: 119392.
- Daenen, K., A. Andries, D. Mekahli, A. Van Schepdael, F. Jouret and B. Bammens (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology* **34**: 975-991.
- Daniel, D. and J. Crawford (2006). Myelotoxicity from chemotherapy. Seminars in oncology, Elsevier.
- Dasari, S. and P. B. J. E. j. o. p. Tchounwou (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. **740**: 364-378.
- Demirci-Çekiç, S., G. Özkan, A. N. Avan, S. Uzunboy, E. Çapanoğlu, R. J. J. o. p. Apak and b. analysis (2022). Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. **209**: 114477.
- Di Meo, S., T. T. Reed, P. Venditti, V. M. J. O. m. Victor and c. longevity (2016). Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. **2016**.
- El-Agawy, M. S. E.-d., A. M. M. Badawy, M. R. Rabei, M. M. A. Elshaer, E. M. El Nashar, M. A. Alghamdi, M. A. Alshehri and H. R. H. Elsayed (2022). Methotrexate-Induced Alteration of Renal Aquaporins 1 and 2, Oxidative Stress and Tubular Apoptosis Can Be Attenuated by Omega-3 Fatty Acids Supplementation. *International Journal of Molecular Sciences* **23**(21): 12794.
- Famurewa, A. C., A. G. Mukherjee, U. R. Wanjari, A. Sukumar, R. Murali, K. Renu, B. Vellingiri, A. Dey and A. V. J. L. S. Gopalakrishnan (2022). Repurposing FDA-approved drugs against the toxicity of platinum-based anticancer drugs. 120789.
- Faure, S. J. A. p. (2010). Anticancéreux cytotoxiques. **49**(497): 51.
- Forman, H. J. and H. Zhang (2021). Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* **20**(9): 689-709.
- FRERES, P., E. GONNE, J. COLLIGNON, J.-B. GIOT, C. GENNIGENS and G. J. R. M. d. L. JERUSALEM (2015). Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient cancéreux. **70**(4).
- Gao, A., L. Zhang and D. J. D. O. Zhong (2023). Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. **14**(1): 10.
- Garait, B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®, Université Joseph-Fourier-Grenoble I.
- Gharbi, O., S. B. H. Hassen, N. Kaabia, S. Limam, M. H. Amor, L. B. Fatma, A. Landolsi, M. Hochlef, A. Letaief and J. J. P. B. Boukadida (2008). Les neutropénies fébriles chimio-induites: à propos de 200 épisodes: Profil clinique, microbiologique et thérapeutique. **56**(3): 154-157.

- Ghosh, S. J. B. c. (2019). Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **88**: 102925.
- Gong, L., Y. Zhang, C. Liu, M. Zhang and S. Han (2021). Application of radiosensitizers in cancer radiotherapy. *International journal of nanomedicine* **16**: 1083.
- Goudable, J. and A. J. N. c. e. m. Favier (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. **11**(2): 115-120.
- Gremmel, T., A. L. Frelinger III and A. D. Michelson (2016). *Platelet physiology*. Seminars in thrombosis and hemostasis, Thieme Medical Publishers.
- Haleng, J., J. Pincemail, J.-O. Defraigne, C. Charlier and J.-P. Chapelle (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège* **62**(10).
- He, L., T. He, S. Farrar, L. Ji, T. Liu, X. J. C. P. Ma and Biochemistry (2017). Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. **44**(2): 532-553.
- Hidalgo, M., D. Castellano, L. Paz-Ares, C. Gravalos, M. Diaz-Puente, R. Hitt, S. Alonso and H. Cortes-Funes (1999). Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology* **17**(2): 585-585.
- Jain, D. and W. Aronow (2019). Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. *Hospital Practice* **47**(1): 6-15.
- Johnstone, T. C., K. Suntharalingam and S. J. Lippard (2016). The next generation of platinum drugs: targeted Pt (II) agents, nanoparticle delivery, and Pt (IV) prodrugs. *Chemical reviews* **116**(5): 3436-3486.
- Klinken, S. P. J. T. i. j. o. b. and c. biology (2002). Red blood cells. **34**(12): 1513-1518.
- Krukiewicz, K. and J. K. Zak (2016). Biomaterial-based regional chemotherapy: Local anticancer drug delivery to enhance chemotherapy and minimize its side-effects. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* **62**: 927-942.
- Kutlu, H., E. Avci and F. J. M. h. Özyurt (2020). White blood cells detection and classification based on regional convolutional neural networks. **135**: 109472.
- Lee, E. Q., I. C. Arrillaga-Romany and P. Y. Wen (2012). Neurologic complications of cancer drug therapies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* **18**(2): 355-365.
- Leverve, X. J. C. d. N. e. d. D. (2009). Stress oxydant et antioxydants? **44**(5): 219-224.
- Liguori, I., G. Russo, F. Curcio, G. Bulli, L. Aran, D. Della-Morte, G. Gargiulo, G. Testa, F. Cacciatore and D. Bonaduce (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*: 757-772.
- Liguori, I., G. Russo, F. Curcio, G. Bulli, L. Aran, D. Della-Morte, G. Gargiulo, G. Testa, F. Cacciatore and D. J. C. i. i. a. Bonaduce (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. 757-772.
- Mackey, M. C., S. Glisovic, J. M. Leclerc, Y. Pastore, M. Krajcinovic and M. Craig (2021). The timing of cyclic cytotoxic chemotherapy can worsen neutropenia and neutrophilia. *British Journal of Clinical Pharmacology* **87**(2): 687-693.
- Mameri, A., L. Bournine, L. Mouni, S. Bensalem and M. Iguer-Ouada (2021). Oxidative stress as an underlying mechanism of anticancer drugs cytotoxicity on human red blood cells' membrane. *Toxicology in Vitro* **72**: 105106.
- Markman, M. J. E. O. o. D. S. (2003). Toxicities of the platinum antineoplastic agents. **2**(6): 597-607.
- Martino, E., G. Casamassima, S. Castiglione, E. Cellupica, S. Pantalone, F. Papagni, M. Rui, A. M. Siciliano, S. J. B. Collina and m. c. letters (2018). Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. **28**(17): 2816-2826.
- Marwa, R. and M. BENOUDINA (2019). *Le rôle des antioxydants dans la lutte contre le stress oxydatif*, Abdelhafid boussouf university Centre mila.
- Morena, M., M. Martin-Mateo, J. Cristol and B. J. N. Canaud (2002). Stress oxydant, hémoincompatibilité et complications de la dialyse au long cours. **23**(5): 201-208.
- Mosca, L., A. Ilari, F. Fazi, Y. G. Assaraf and G. Colotti (2021). Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resist Updat* **54**: 100742.
- Mosca, L., A. Ilari, F. Fazi, Y. G. Assaraf and G. Colotti (2021). Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resistance Updates* **54**: 100742.
- Nandhakumar, R., N. K. Kasinathan and N. D. Sivasithamparam (2013). Protective role of morin on the attenuation of chemotherapeutic agent, 5-fluorouracil, induced biochemical alterations in erythrocyte membrane—an in vivo animal study. *Biomedicine & Preventive Nutrition* **3**(1): 19-25.

- Ormrod, D. and C. M. J. D. Spencer (1999). Topotecan: a review of its efficacy in small cell lung cancer. **58**: 533-551.
- Oun, R., Y. E. Moussa and N. J. Wheate (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton transactions* **47**(19): 6645-6653.
- Oun, R., Y. E. Moussa and N. J. J. D. t. Wheate (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. **47**(19): 6645-6653.
- Ozben, T. J. J. o. p. s. (2007). Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. **96**(9): 2181-2196.
- Paravicini, T. M. and R. M. Touyz (2008). NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes care* **31**(Supplement\_2): S170-S180.
- Park, K., Y. Kim, M. Son, D. Chae and K. J. P. Park (2022). A Pharmacometric Model to Predict Chemotherapy-Induced Myelosuppression and Associated Risk Factors in Non-Small Cell Lung Cancer. **14**(5): 914.
- Paul, M., M. Hemshekhar, R. M. Thushara, M. S. Sundaram, S. K. NaveenKumar, S. Naveen, S. Devaraja, K. Somyajit, R. West and Basappa (2015). Methotrexate promotes platelet apoptosis via JNK-mediated mitochondrial damage: alleviation by N-acetylcysteine and N-acetylcysteine amide. *PLoS one* **10**(6): e0127558.
- Pincemail, J., K. Bonjean, K. Cayeux and J.-O. J. N. c. e. m. Defraigne (2002). Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. **16**(4): 233-239.
- Pisoschi, A. M. and A. J. E. j. o. m. c. Pop (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **97**: 55-74.
- Raina, K. and R. J. A. P. S. Agarwal (2007). Combinatorial strategies for cancer eradication by silibinin and cytotoxic agents: efficacy and mechanisms. **28**(9): 1466-1475.
- Ré, D., I. Nafia, A. Nieoullon, L. K. Le Goff and L. Had-Aissouni (2005). Stress oxydatif cérébral: les astrocytes sont-ils vulnérables aux faibles concentrations intracellulaires de glutamate? Implications sur la survie neuronale. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, Elsevier.
- Rivankar, S. (2014). An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *Journal of cancer research and therapeutics* **10**(4): 853-858.
- SALSABIL, K. and B. NECHOUA Etude sur les molécules anticancéreuses phytosynthétiques et leur mode d'action.
- Schuster, M., A. Nechansky and R. Kircheis (2006). Cancer immunotherapy. *Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology* **1**(2): 138-147.
- Shukla, P. and R. Singh (2015). Potential pharmacological interventions against hematotoxicity: an overview. *Expert Review of Hematology* **8**(4): 505-514.
- Shukla, P. and R. J. E. R. o. H. Singh (2015). Potential pharmacological interventions against hematotoxicity: an overview. **8**(4): 505-514.
- Siddiqui, I. A., V. Sanna, N. Ahmad, M. Sechi and H. Mukhtar (2015). Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Ann N Y Acad Sci* **1348**(1): 20-31.
- Sies, H. J. E. P. T. and Integration (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **82**(2): 291-295.
- Songbo, M., H. Lang, C. Xinyong, X. Bin, Z. Ping and S. J. T. I. Liang (2019). Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. **307**: 41-48.
- Valensi, F. J. E.-H. (2005). Morphologie des cellules sanguines normales. **2**(1): 1-13.
- Vamecq, J., L. Vallée, L. Storme, P. Gelé and R. J. P. H. Bordet (2004). Les acteurs immédiats du stress oxydatif. **18**(8).
- Wang, S., S. Y. Chan, Y. Deng, B. L. Khoo and S. L. Chua (2023). Oxidative stress induced by Etoposide anti-cancer chemotherapy drives the emergence of tumor-associated bacteria resistance to fluoroquinolones. *Journal of Advanced Research*.
- Wang, Z., J. Wang, R. Xie, R. Liu and Y. Lu (2015). Mitochondria-derived reactive oxygen species play an important role in Doxorubicin-induced platelet apoptosis. *International journal of molecular sciences* **16**(5): 11087-11100.
- Weaver, B. A. (2014). How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Molecular biology of the cell* **25**(18): 2677-2681.



- Yin, W., J. Wang, L. Jiang and Y. James Kang (2021). Cancer and stem cells. *Exp Biol Med (Maywood)* **246**(16): 1791-1801.
- Zhang, J., M. Chen, Y. Zhang, L. Zhao, R. Yan and K. Dai (2015). Carmustine induces platelet apoptosis. *Platelets* **26**(5): 437-442.
- Zhang, W., L. Zhao, J. Liu, J. Du, Z. Wang, C. Ruan and K. Dai (2012). Cisplatin induces platelet apoptosis through the ERK signaling pathway. *Thrombosis research* **130**(1): 81-91.
- Zhang, Y. and Z. Zhang (2020). The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* **17**(8): 807-821.
- Zhang, Z., L. Chen, C. Zhao, Q. Gong, Z. Tang, H. Li and J. Tao (2022). CASC9 potentiates gemcitabine resistance in pancreatic cancer by reciprocally activating NRF2 and the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Cell Biology and Toxicology*: 1-12.
- Zhu, C., X. Ren, D. Liu and C. Zhang (2021). Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Toxicology* **460**: 152882.
- Mosca, L., A. Ilari, F. Fazi, Y. G. Assaraf and G. Colotti (2021). Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resist Updat* **54**: 100742.
- Mosca, L., A. Ilari, F. Fazi, Y. G. Assaraf and G. Colotti (2021). Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resistance Updates* **54**: 100742.
- Nandhakumar, R., N. K. Kasinathan and N. D. Sivasithamparam (2013). Protective role of morin on the attenuation of chemotherapeutic agent, 5-fluorouracil, induced biochemical alterations in erythrocyte membrane—an in vivo animal study. *Biomedicine & Preventive Nutrition* **3**(1): 19-25.
- Ormrod, D. and C. M. J. D. Spencer (1999). Topotecan: a review of its efficacy in small cell lung cancer. **58**: 533-551.
- Oun, R., Y. E. Moussa and N. J. Wheate (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton transactions* **47**(19): 6645-6653.
- Ozben, T. J. J. o. p. s. (2007). Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. **96**(9): 2181-2196.
- Paravicini, T. M. and R. M. Touyz (2008). NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes care* **31**(Supplement\_2): S170-S180.
- Paul, M., M. Hemshekhar, R. M. Thushara, M. S. Sundaram, S. K. NaveenKumar, S. Naveen, S. Devaraja, K. Somyajit, R. West and Basappa (2015). Methotrexate promotes platelet apoptosis via JNK-mediated mitochondrial damage: alleviation by N-acetylcysteine and N-acetylcysteine amide. *PLoS one* **10**(6): e0127558.
- Raina, K. and R. J. A. P. S. Agarwal (2007). Combinatorial strategies for cancer eradication by silibinin and cytotoxic agents: efficacy and mechanisms. **28**(9): 1466-1475.
- Ré, D., I. Nafia, A. Nieoullon, L. K. Le Goff and L. Had-Aissouni (2005). Stress oxydatif cérébral: les astrocytes sont-ils vulnérables aux faibles concentrations intracellulaires de glutamate? Implications sur la survie neuronale. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, Elsevier.
- Rivankar, S. (2014). An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *Journal of cancer research and therapeutics* **10**(4): 853-858.
- SALSABIL, K. and B. NECHOUA Etude sur les molécules anticancéreuses phytosynthétiques et leur mode d'action.
- Schuster, M., A. Nechansky and R. Kircheis (2006). Cancer immunotherapy. *Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology* **1**(2): 138-147.
- Shukla, P. and R. Singh (2015). Potential pharmacological interventions against hematotoxicity: an overview. *Expert Review of Hematology* **8**(4): 505-514.
- Shukla, P. and R. J. E. R. o. H. Singh (2015). Potential pharmacological interventions against hematotoxicity: an overview. **8**(4): 505-514.
- Siddiqui, I. A., V. Sanna, N. Ahmad, M. Sechi and H. Mukhtar (2015). Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Ann N Y Acad Sci* **1348**(1): 20-31.
- Valensi, F. J. E.-H. (2005). Morphologie des cellules sanguines normales. **2**(1): 1-13.

- Wang, S., S. Y. Chan, Y. Deng, B. L. Khoo and S. L. Chua (2023). Oxidative stress induced by Etoposide anti-cancer chemotherapy drives the emergence of tumor-associated bacteria resistance to fluoroquinolones. *Journal of Advanced Research*.
- Wang, Z., J. Wang, R. Xie, R. Liu and Y. Lu (2015). Mitochondria-derived reactive oxygen species play an important role in Doxorubicin-induced platelet apoptosis. *International journal of molecular sciences* **16**(5): 11087-11100.
- Weaver, B. A. (2014). How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Molecular biology of the cell* **25**(18): 2677-2681.
- Yin, W., J. Wang, L. Jiang and Y. James Kang (2021). Cancer and stem cells. *Exp Biol Med (Maywood)* **246**(16): 1791-1801.
- Zhang, J., M. Chen, Y. Zhang, L. Zhao, R. Yan and K. Dai (2015). Carmustine induces platelet apoptosis. *Platelets* **26**(5): 437-442.
- Zhang, W., L. Zhao, J. Liu, J. Du, Z. Wang, C. Ruan and K. Dai (2012). Cisplatin induces platelet apoptosis through the ERK signaling pathway. *Thrombosis research* **130**(1): 81-91.
- Zhang, Y. and Z. Zhang (2020). The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* **17**(8): 807-821.
- Zhang, Z., L. Chen, C. Zhao, Q. Gong, Z. Tang, H. Li and J. Tao (2022). CASC9 potentiates gemcitabine resistance in pancreatic cancer by reciprocally activating NRF2 and the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Cell Biology and Toxicology*: 1-12.
- Zhu, C., X. Ren, D. Liu and C. Zhang (2021). Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Toxicology* **460**: 152882.

## **Résumé**

Le cancer est une maladie grave causée des dégâts mortels. La chimiothérapie est la principale approche pour traités cette maladie, qui consiste à utiliser des médicaments anticancéreux qui tuaient les cellules cancéreuses et les cellules normales. Ces médicaments entraînant des effets secondaires tels que l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie. Les différentes altérations dues à la production excessive des espèces réactives de l'oxygène (ERO), en induisant une cytotoxicité sur les cellules sanguines. Afin d'étudier l'effet protecteur des antioxydants à savoir le Vitamine E, le vitamine C et leurs combinaisons sur les plaquettes (PLT), les globules blancs (GBs) humains associés par les anticancéreux : le carboplatine (CBDCA), le paclitaxel (TXL) un protocole expérimental a été élaboré. Les résultats enregistrés montrent que le TXL. Une forte cytotoxicité par rapport le CBDCA. Les antioxydants C et E exercent un effet cytoprotecteur contre CBDCA, TXL avec des nombres cellulaires et en fonction de temps d'incubation. Aussi les résultats montrent que les effets observés différent à l'antioxydant et également selon le type de l'agent utilisé. A nos jours, il est intéressant de trouves des recherches pour bien étudiées l'efficacité des antioxydants sans oublier de teste leur combinaison pour minimiser les neutropénie, la thrombopénie et améliorer la vie des patients cancéreux.

**Mots clés :** carboplatine, paclitaxel, plaquettes, globules blancs, cytoprotection, antioxydants.

## **Abstact**

Cancer is a serious disease that causes fatal damage. Chemotherapy is the main approach to treating this disease, it is the use of cancer drugs that kill cancer cells and natural cells. These drugs cause side effects such as anemia, neutrophils and thrombocytopenia. These various changes are due to the excessive production of reactive isopins of oxygen (ERO), resulting in poisoning of blood cells. In order to study the protective effect of antioxydants, namely vatimin C, vitamin E, and their composition on platelets (PLT) human, white blood cells (WBC) associated with anti-cancer: carboplatin (CBDCA), paclitaxel (TXL) and rapid protocol were developed. Recorded results show that TXL has high cytotoxicity compared to CBDCA. Antioxydants exercise a protective effect of cells against carboplatin and paclitaxel in cellular concentrations and depending on the incubation time. The results also show that observed effects differ from antioxydants and the type of anti-cancer agent used. Nowadays, it is interesting to find new research to study the effectiveness of antioxydants without forgetting to test their formulations to reduce neutrophils and thrombocytopenia and improve the lives of cancer patients.

ملخص

السرطان مرض خطير يسبب اضرارا قاتلة. العلاج الكيميائي هو النهج الرئيسي لعلاج هذا المرض فهو يتمثل في استخدام الادوية السرطانية التي تقتل الخلايا السرطانية والخلايا الطبيعية. تسبب هذه الادوية اثارا جانبية مثل فقر الدم وقلة الكريات البيضاء وقلة الصفائح الدموية. ترجع هذه التغيرات المختلفة الى الانتاج المفرط للمواد الفاعلة للأكسجين مما يؤدي الى تسمم خلايا الدم. من اجل دراسة التأثير الوقائي لمضادات الاكسدة وهي فيتامين س وفيتامين ه و تركيبها على الصفائح الدموية تم تطوير خلايا الدم البيضاء البشرية المرتبطة بمضادات السرطان كاروبولاتين باكليتاكسيل له سمية خلوية عالية مقارنة بالكاروبولاتين. تمارس مضادات الاكسدة تأثيرا حاميا للخلايا ضد الكربولاتين والباكليتاكسال بتركيزات خلوية واعتمادا على وقت الحضانة. تظهر النتائج أيضا ان التأثيرات الملاحظة تختلف عن مضادات الاكسدة ونوع العامل المضاد للسرطان المستخدم. في الوقت الحاضر من المثير للاهتمام العثور على بحث جديد لدراسة فعالية مضادات الاكسدة دون نسيان اختبار تركيباتها لتقليل قلة العدلات وقلة الصفائح الدموية وتحسين حياة مرضى السرطان.