

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement supérieur

et de la Recherche scientifique

Université Mouloud Mammeri

Faculté de Médecine

de Tizi Ouzou

Département de Pharmacie

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري

كلية الطب

تيزي وزو

قسم الصيدلة



ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵔⴰⵎⴰⵏⵜ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ

## Mémoire de fin d'études

N° d'ordre : /FM/DP/2022

Présenté et soutenu publiquement le : 07/07/2022

En vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

**Le profil biologique des patientes atteintes par le cancer du sein traitées par chimiothérapie au centre de lutte contre le cancer de Draa Ben Khedda**

Réalisés par : BEN FODIL Amina BELGRINE Ahmed  
BEN CHIKH Meriem KADDACHE Salim

Encadrés par : Pr TIBICHE Arezki  
Dr BELKAID Nawal

Membres du jury :

Dr. OUCHFOUN. YD

Dr. DAHMANI. D

Dr. AKLI Mohammed Ameziane

Présidente

Examinatrice

Examineur

MAHU en Oncologie médicale

MAHU en Biochimie médicale

Assistant en Hémobiologie

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2021/2022

# REMERCIEMENTS

Nous remercions avant tout **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener ce présent travail.

Nos remerciements vont à nos promoteurs

**PR. AREZKI TIBICHE** professeur en épidémiologie au CHU NEDIR MOHAMMED de

Tizi-Ouzou et **DR. BELKAID NAWAL**, maître-assistante en Biochimie au

CHU NEDIR MOHAMMED de Tizi Ouzou pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail, pour leur accompagnement et on espère que ce travail est à la hauteur de leurs attentes.

A **Pr SEDKAOUI**, chef de service d'oncologie médicale au centre de lutte contre le cancer DBK

Tizi Ouzou, nous tenons à vous remercier de nous avoir donné toutes les facilités afin d'accomplir ce travail dans des meilleures conditions.

A **Dr TOUBAL** chef de laboratoire d'urgence du CLCC pour sa gentillesse et son accueil.

Nous tenons à remercier l'équipe médicale et paramédicale du CLCC pour l'aide que nous ont apporté, et pour leur patience et leur bienveillance, ainsi que leur professionnalisme.

Nous avons conscience que sans votre contribution ce mémoire n'aurait pu voir le jour.

A la présidente du jury **Dr. OUCHFOUN. Y.D**, Une mention spéciale est adressée à vous merci pour votre aide, votre confiance, votre encouragement et votre soutien permanent.

Merci d'avoir accepté de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de notre respect et considération.

Au membre du jury **Dr DAHMANI D.** maître assistante en biochimie

et **Dr AKLI M.** assistant en hématologie, on vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de l'enrichir par vos propositions et remarques.

Un grand merci à toute personne ayant contribué à l'accomplissement de ce modeste travail.

## DEDICACES

*Je dédie ce travail*

*À mes parents qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études. Je ne les remercierai jamais assez pour tout ce qu'ils m'ont apporté, je leur adresse ma plus grande gratitude et tout mon amour.*

*À mes sœurs Asma et Lynda et mon frère Ryad. Puisse Allah vous protéger, garder et renforcer notre fraternité.*

*À mes copines Hanane et Katia avec qui je partage des moments mémorables, et des souvenirs impérissables et qui m'ont été d'un appui considérable. Je n'exprimerai jamais assez pour toutes les bonnes choses que m'ont données.*

*À mes copines de faculté Khadidja, Yamina, Dyhia, Lynda, avec qui j'ai beaucoup ris et qui ont fait ses années soient moins pénibles.*

*À mon groupe de mémoire Ahmed, Salim et Meriem. Sans vos efforts ce travail n'aurait pu voir le jour. Que ce travail soit le départ de grandes réussites.*

*AMINA*

## DEDICACES

*Je dédie ce travail ;*

*À mes parents, Ils m'ont beaucoup orienté, encouragé durant les longues années de mes études. Qu'ils trouvent en moi la source de leur fierté. Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*À vous mes sœurs et frère qui m'ont soutenus et me soutiennent encore. Merci pour votre appui, encouragement et patience. Du fond du cœur Merci, et que Dieu vous protège.*

*À mon mari qui ne cesse de me soutenir et de m'encourager. Merci pour ton soutien moral, ta patience et ta présence. Que Dieu te garde pour moi.*

*À tous mes amis de près ou de loin, merci pour votre encouragement tout au long de mes années d'études.*

*Je suis également redevable à tous le personnel de la polyclinique A.E.H, merci pour votre aide, votre soutien et votre encouragement, je ne vous oublierai jamais.*

*Je ne peux pas clore cette liste sans penser à toi, qui ne verras pas l'aboutissement de mon travail, mais je sais que tu aurais été fier de ta petite-fille.*

**MERJEM**

## DEDICACES

*Je dédie ce modeste mémoire, en premier lieu à mes très chers parents, aucun mot, aucun dédicace ne peut exprimer ma considération et l'amour éternel et pour les sacrifices qu'ils consentirent pour mon instruction et mon bien être.*

*À mes très chers sœurs : Ghania, Leïla, Naima*

*À mon cher frère : Mahdi*

*À mes chers camarades de groupe : Amina, Meriem, Salim*

*À tous mes amis et camarades de promo que j'aime énormément, votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie personnelle.*

*Merci à tous d'avoir été à mes coté dans les moments difficiles, je vous souhaite un avenir plein de joie de bonheur.*

**AHMED**

## *DEDICACES*

*À mes parents, Je souhaite à tout individu d'avoir la chance de s'éveiller, de grandir et de murir auprès des parents comme vous.*

*Un havre de paix, un nid d'amour, une école de vie,  
voilà ce que vous êtes.*

*Des remerciements qui ne sont pas seulement pour ces six dernières années de fac mais pour mes 24 années de vie.*

*À ma sœur IBTISSAM, et frère FOUAD, les prunelles de mes yeux,  
pour votre présence et votre participation active durant mes longues années d'études, pour votre soutien votre compréhension.*

*À monsieur Agroum Saïd et Boussadi Ahmed, merci pour votre confiance et votre gentillesse.*

*À mes camarade de groupe : Ahmed, Meriem, Amina  
Merci pour tous les bons moments passés  
tous ensembles et ceux à venir.*

*À tous, Je suis tellement chanceux de vous avoir dans ma vie.  
Simplement parce que vous êtes les uniques et les irremplaçables.*

*SALIM*

# LISTE DES ABREVIATIONS

**AC** : Doxorubicine -cyclophosphamide

**ACE** : Antigène carcinoembryonnaire

**ACI** : Aménorrhée chimio induite

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AJCC**: l'American Joint Committee on Cancer

**ALAT** : Alanine aminotransférase

**AU** : Acide urique

**ARN** : Acide ribonucléique

**ASAT** : Aspartate aminotransférase

**ATM** : Ataxia telangiectasia mutated

**BCL2** : Prototyp d'une famille pro -apoptotique

**BCRA1**: Breast cancer 1

**BCRA2**: Breast cancer 2

**BT** : Bilirubine totale

**BD** : Bilirubine direct

**BHE**: barrière hématoencéphalique

**CA 15-3** : Cancer antigène

**CAP** : Dispositif médical

**CCIS** : Carcinome canalaire in situ

**CDK** : Kinases sérine–thréonine

**Cm** : Centimètre

**CISH** : Hybridation chromogénique in situ

**CREA** : Créatinine

**CLIS** : Carcinome lobulaire in situ

**CYP3A4** : Cytochrome P 450 3A4

**CSH** : cellules-souches hématopoïétique

**CNA** : Chimiothérapie néo adjuvante

**CMF** : Cyclophosphamide-méthothrexate-5 fluoro uracile

**DATP** : Désoxyadénosine triphosphate

**DCTP** : Désoxycytidine triphosphate

**DFdCTP** : Difluorodeoxycytidine

**DFG** : Débit de filtration glomérulaire

**DPD** : Dihydropyrimidine déshydrogénase

**EC** : Epirubicine-cyclophosphamide

**ECG** : électrocardiogramme

**EGF** : Facteur de croissance épidermique

**EPO** : L'érythropoïétine

**ER** : Récepteurs aux œstrogènes

**ERCC1** : Excision repair cross-complementation groupe 1

**EP** : Récepteurs aux progestérones

**FEC**: 5 Fluoro uracile – Epirubicine-cyclophosphamide

**FEV** : Fraction d'éjection ventriculaire

**FGF** : Facteur de croissance de fibroblastes

**FISH** : Hybridation in situ par fluorescence

**FSH** : Hormone de stimulation folliculaire

**F-UTP**: Fluoro uracile triphosphate

**GB** : globule blancs

**GH** : Hormone de croissance

**GR** : globules rouges

**GGT** : Glutamyl gamma-trasnférase

**GST** : Glutathion-S- transferase

**H** : Habitants

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

**HB** : Hémoglobine

**HER2** : Récepteur 2 de facteur de croissance épidermique

**HLA** : Human leukocyte antigen

**HTA** : Hypertension artérielle

**HPL** : Hormone lactogène placentaire

**IHC** : Immunohistochimie

**IOCI** : L'insuffisance ovarienne chimio-induite

**IRA** : Insuffisance rénale aigue

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**ITK** : Inhibiteur de tyrosine kinase

**IV** : Intra veineuse

**Ki67** : Index de prolifération

**Kg** : kilogramme

**LH** : Hormone lutéinisante

**LH-RH**: Hormone de libération de gonadotrophines hypophysaires

**MDR1** : Multidrug resistance mutation 1

**MM 3** : Millimètre cube

**MMR** : Réparation de mésappariement de bases

**Mg** : Milligramme

**MO** : moelle osseuse

**MOY** : Moyenne

**N** : Nombre total

**NACL** : Chlorure de sodium

**NER** : Nucleotide excision repair

**NFS** : Numération de formule sanguine

**NGS** : Séquençage à haut débit

**NP** : Nombre présent

**NK** : Cellules tueuses naturelles

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

**·O<sub>2</sub>** : Radical hydroxyle

**OMS** : Organisation mondiale de santé

**P** : Pourcentage

**P53** : Facteur de transcription

**PAC** : Port-à-cath

**PAL** : Phosphatase alcaline

**P-gp** : Glycoprotéine P

**PH** : Potentiel hydrogène

**PPS** : Programme personnalisé de soins

**PLQ** : Plaquettes

**PNN**: Polynucléaire neutrophile

**PTEN**: Phosphatase and TENsin homolog

**PICC Line:** peripherally inserted central catheter

**RAS :** Rien à signaler

**RB :** Protéine de rétinoblastome

**RCF :** Reduced folate carrier

**RCP :** Réunion de concertation pluridisciplinaire

**RE :** Récepteur aux œstrogènes

**RP :** Récepteur aux progestérones

**RH :** Récepteurs hormonaux

**ROS :** Radicaux libres oxygénés

**SBR :** Scarff-Bloom-richardson

**SHU :** Syndrome hémolytique et urémique

**SNC :** Système nerveux central

**TEP-TDM :** Tomographie par émission de position

**TGFA :** Facteur de croissance transformant alpha

**THS :** Traitement hormonal substitutif

**TR :** Taux de réticulocytes

**TSH:** Thyroid-stimulating hormone

**TS:** Thymidylate synthétase

**TP :** Taux de protides

**TXT/Trastuzumab :** Docétaxel/Trastuzumab

**T4d :** Cancer inflammatoire

**UI :** Unité internationale

**VOM :** Vomissement

**VS :** Vitesse de sédimentation

**XPA:** Xeroderma pigmentosum

**5 FU :** 5 Fluoro-uracile

**4AC/4TXT:** Doxorubicine/Docétaxel

**3FEC/3TXT :**5-fluoro-uracile/Docétaxel.

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Incidence du cancer du sein ,les deux sexes et tout âge en 2020.....	4
<b>Figure 2</b> : Anatomie structurale de la glande mammaire .....	6
<b>Figure 3</b> : Situation anatomique des ganglions lymphatiques du sein.....	7
<b>Figure 4</b> : Influence hormonale du développement mammaire à la puberté .....	9
<b>Figure 5</b> : Étapes de cancérisation.....	12
<b>Figure 6</b> : Les types de chirurgies dans le cancer du sein .....	16
<b>Figure 7</b> : La technique du ganglion sentinelle .....	17
<b>Figure 8</b> : Cibles des thérapies agissant sur les récepteurs HER2 et leurs voies de signalisation .....	19
<b>Figure 9</b> : Principale étapes de l’histoire des médicaments anticancéreux .....	23
<b>Figure 10</b> : Représentation schématique de la quiescence et des quatre phases du cycle cellulaire.....	24
<b>Figure 11</b> : Les moteurs du cycle cellulaire, les complexes Cdk .....	25
<b>Figure 12</b> : Schéma d'une chambre à cathéter implantée en sous- cutanée.....	30
<b>Figure 13</b> : Illustration du PICC Line.....	31
<b>Figure 14</b> : Répartition de la population d’étude selon l’âge .....	54
<b>Figure 15</b> : Répartition des patientes selon la provenance .....	55
<b>Figure 16</b> : Répartition des patientes selon l’état matrimonial.....	55
<b>Figure 17</b> : Répartition des patientes selon l’âge de mariage .....	56
<b>Figure 18</b> : Répartition des patientes selon l’âge de leur première grossesse .....	56
<b>Figure 19</b> : Répartition des patientes selon le nombre d’enfants.....	57
<b>Figure 20</b> : Répartition des patientes selon l’antécédent d’allaitement.....	57
<b>Figure 21</b> : Répartition des patientes selon le statut ménopausique .....	58
<b>Figure 22</b> : Répartition des patientes selon le poids.....	58
<b>Figure 23</b> : Répartition des patientes selon la taille.....	59
<b>Figure 24</b> : Répartition des patientes selon l’indice de masse corporelle.....	59
<b>Figure 25</b> : Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux .....	60
<b>Figure 26</b> : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux .....	60
<b>Figure 27</b> : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux de cancer.....	61
<b>Figure 28</b> : Répartition des patientes selon la localisation du cancer de sein.....	61
<b>Figure 29</b> : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte de la maladie .....	62
<b>Figure 30</b> : Répartition des tumeurs en fonction de la taille tumorale T.....	63
<b>Figure 31</b> : Répartition des tumeurs selon le grade SBR.....	63
<b>Figure 32</b> : Répartition des tumeurs selon la valeur du Ki67 .....	64
<b>Figure 33</b> : Répartition des patientes selon de type de la chimiothérapie .....	64
<b>Figure 34</b> : Répartition des patientes selon protocoles utilisés.....	65
<b>Figure 35</b> : Fréquence des effets indésirables .....	66
<b>Figure 36</b> : Répartition des tumeurs selon l’expression de l’HER2 .....	66
<b>Figure 37</b> : Répartition des tumeurs selon l’expression des récepteurs de progestérone ...	67

<b>Figure 38</b> : Répartition des tumeurs selon l'expression des récepteurs d'œstrogène.....	67
<b>Figure 39</b> : Nombre de globules blancs des patientes avant la chimiothérapie.....	68
<b>Figure 40</b> : Nombre de globules blancs des patientes durant la chimiothérapie .....	68
<b>Figure 41</b> : Taux des polynucléaires neutrophiles des patientes avant la chimiothérapie..	68
<b>Figure 42</b> : Taux des polynucléaires neutrophiles des patientes durant la chimiothérapie	68
<b>Figure 43</b> : Taux d'hémoglobine des patientes avant la chimiothérapie .....	69
<b>Figure 44</b> : Taux d'hémoglobine des patientes durant la chimiothérapie .....	69
<b>Figure 45</b> : Taux de plaquettes des patientes avant la chimiothérapie .....	69
<b>Figure 46</b> : Taux de plaquettes des patientes durant la chimiothérapie.....	69
<b>Figure 47</b> : Taux d'urée des patientes avant la chimiothérapie .....	70
<b>Figure 48</b> : Taux d'urée des patientes durant la chimiothérapie .....	70
<b>Figure 49</b> : Taux de créatinine des patientes avant la chimiothérapie.....	70
<b>Figure 50</b> : Taux de créatinine des patientes durant la chimiothérapie .....	70
<b>Figure 51</b> : Taux d'aspartate amino-transférase des patientes avant la chimiothérapie ....	71
<b>Figure 52</b> : Taux d'aspartate amino-transférase des patientes durant la chimiothérapie ...	71
<b>Figure 53</b> : Taux d'alanine amino-transférase des patientes avant la chimiothérapie.....	71
<b>Figure 54</b> : Taux d'alanine amino-transférase des patientes durant la chimiothérapie .....	71
<b>Figure 55</b> : Taux de bilirubine totale des patientes avant la chimiothérapie .....	72
<b>Figure 56</b> : Taux de bilirubine totale des patientes durant la chimiothérapie .....	72
<b>Figure 57</b> : Taux de bilirubine directe des patientes avant la chimiothérapie .....	72
<b>Figure 58</b> : Taux de bilirubine directe des patientes durant la chimiothérapie .....	72
<b>Figure 59</b> : Taux de gamma glutamyl-transférase des patientes avant la chimiothérapie..	73
<b>Figure 60</b> : Taux de gamma glutamyl-transférase des patientes durant la chimiothérapie	73
<b>Figure 61</b> : Taux de phosphatase alcaline des patientes avant la chimiothérapie .....	73
<b>Figure 62</b> : Taux de phosphatase alcaline des patientes durant la chimiothérapie .....	73
<b>Figure 63</b> : Taux de glycémie des patientes avant la chimiothérapie.....	74
<b>Figure 64</b> : Taux de glycémie des patientes durant la chimiothérapie .....	74
<b>Figure 65</b> : Variation des globules blancs selon les protocoles.....	77
<b>Figure 66</b> : Variation de l'hémoglobine selon les protocoles.....	78
<b>Figure 67</b> : Variation des polynucléaires neutrophiles selon les protocoles .....	78
<b>Figure 68</b> : Variation des plaquettes selon les protocoles .....	79
<b>Figure 69</b> : Variation de l'urée selon les protocoles.....	80
<b>Figure 70</b> : Variation de la créatinine selon les protocoles .....	81
<b>Figure 71</b> : Variation de l'aspartate amino-transférase selon les protocoles.....	81
<b>Figure 72</b> : Variation de l'alanine amino-transférase selon les protocoles .....	82
<b>Figure 73</b> : Variation de la bilirubine totale selon les protocoles.....	83
<b>Figure 74</b> : Variation de la bilirubine directe selon les protocoles.....	84
<b>Figure 75</b> : Variation du gamma glutamyl-tranférase selon les protocoles.....	85
<b>Figure 76</b> : Variation de la phosphatas alcaline selon les protocoles.....	86

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Taux d'incidence du cancer du sein en Algérie pour 100.000 Habitants.....	6
<b>Tableau 2</b> : Protocole FEC (5fluoro uracile- épirubicine- cyclophosphamide).....	41
<b>Tableau 3</b> : Protocole Paclitaxel – trastuzumab.....	41
<b>Tableau 4</b> : Protocole Épirubicine- docetaxel.....	42
<b>Tableau 5</b> : Protocole (AC) Cyclophosphamide / doxorubicine.....	42
<b>Tableau 6</b> : Mécanisme de toxicité rénale.....	55
<b>Tableau 7</b> : Classification de l'anémie.....	60
<b>Tableau 8</b> : Répartition des patientes selon les protocoles.....	64
<b>Tableau 9</b> : Les différentes méthodes d'analyses des paramètres biologiques.....	67
<b>Tableau 10</b> : Comparaison des moyennes des paramètres biologiques avant et durant la chimiothérapie.....	78
<b>Tableau 11</b> : Comparaison des valeurs biologiques entre les cures C1-C5.....	87
<b>Tableau 12</b> : Résultat statistique de globules blancs.....	90
<b>Tableau 13</b> : Résultat statistique de l'hémoglobine.....	91
<b>Tableau 14</b> : Résultat statistique des polynucléaires neutrophiles.....	92
<b>Tableau 15</b> : Résultat statistique des plaquettes.....	93
<b>Tableau 16</b> : Résultat statistique de l'urée.....	94
<b>Tableau 17</b> : Résultat statistique de la créatinine.....	95
<b>Tableau 18</b> : Résultat statistique de l'aspartate amino-transférase.....	96
<b>Tableau 19</b> : Résultat statistique de l'alanine amino-transférase.....	96
<b>Tableau 20</b> : Résultat statistique de la Bilirubine totale.....	97
<b>Tableau 21</b> : Résultat statistique de bilirubine directe.....	98
<b>Tableau 22</b> : Résultat statistique de gamma glutamyl transférase.....	99
<b>Tableau 23</b> : Résultat statistique de la phosphatase alcaline.....	100
<b>Tableau 24</b> : Les statistiques des études selon la localisation de la tumeur.....	45
<b>Tableau 25</b> : Comparaison des résultats statistiques des récepteurs hormonaux.....	46

## TABLE DES MATIERES

Table des matières .....	i
Liste des abréviations .....	ix
Liste des figures .....	xv
Liste des tableaux .....	xviii
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>

## PARTIE THÉORIQUE

### Chapitre I : Généralités sur le cancer du sein

1. Généralités .....	3
1.1. Définition du cancer .....	3
1.2. Épidémiologie.....	3
2. Cancer du sein.....	3
2.1. Définition.....	3
2.2. Épidémiologie.....	3
2.2.1. Descriptive .....	4
2.2.2. Analytique .....	5
3. Anatomie du sein .....	5
4. Physiologie de la glande mammaire .....	7
5. Cancérogenèse .....	9
5.1. Les gènes impliqués dans la cancérogenèse .....	9
5.2. Les récepteurs impliqués dans la cancérogenèse.....	10
6. Mécanisme de cancérisation .....	11
7. Classification des tumeurs mammaires.....	12

8.	Exploration.....	13
8.1.	Dépistage .....	13
8.2.	Diagnostic .....	13
8.2.1.	Clinique .....	13
8.2.2.	Radiologique .....	14
8.2.3.	Anatomopathologique.....	14
8.2.4.	Biologique.....	15
9.	Traitement .....	15
9.2.	Chirurgie.....	15
9.2.1.	La chirurgie tumorale .....	15
9.2.2.	La chirurgie ganglionnaire .....	16
9.3.	Radiothérapie.....	17
9.4.	Traitement systémique.....	17
9.4.1.	Chimiothérapie .....	17
9.4.2.	Hormonothérapie.....	18
9.4.3.	Thérapie ciblée .....	18
9.4.3.1.	Anticorps monoclonaux .....	19
9.4.3.2.	Les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK) .....	19
9.4.4.	Immunothérapie .....	19
9.5.	Traitement non systémique.....	20

## **Chapitre II : La chimiothérapie dans le cancer du sein**

1	Historique.....	22
2	Le cycle cellulaire .....	23
2.1	Définition du cycle cellulaire.....	23
2.2	Régulation du cycle cellulaire .....	24
3	La chimiothérapie cytotoxique.....	25

4	Médicaments utilisée en chimiothérapie.....	25
4.1	Les molécules les plus utilisés.....	25
4.1.1.	Les anthracyclines.....	26
4.1.2.	Les taxanes.....	26
4.1.3.	Cyclophosphamide.....	27
4.1.4.	Le 5-fluorouracile .....	27
4.1.5.	La capecitabine .....	28
4.1.6.	La gemcitabine.....	28
4.2	Les molécules les moins utilisés.....	28
5.	Généralités sur les protocoles de chimiothérapie.....	29
6.	Les schémas thérapeutiques .....	31
6.1.	Chimiothérapie néo-adjuvante (CNA).....	31
6.2.	Chimiothérapie adjuvante.....	31
6.3.	Chimiothérapie des cancers de sein avancés .....	32
7.	Les protocoles les plus utilisés dans le cancer du sein .....	32
8.	Surveillance du cancer du sein.....	33
8.1.	En cas d'absence de récurrences.....	33
8.2.	En cas de présence de récurrences.....	33
8.3.	La surveillance métastatique .....	34

### **Chapitre III : Toxicité de la chimiothérapie**

1.	La toxicité de la chimiothérapie.....	36
1.1.	Toxicité hématologique.....	36
1.2.	Toxicité digestive .....	37
1.3.	Toxicité cardiaque .....	37
1.4.	Toxicité rénale .....	38
1.5.	La toxicité hépatique.....	39

1.6.	Toxicité neurologique.....	40
1.7.	Toxicité métabolique et endocrinienne.....	41
2.	Exploration biologique des toxicités de la chimiothérapie cytotoxique .....	41
2.1.	Perturbation du bilan hématologique.....	41
2.2.	Perturbation du bilan hépatique.....	42
2.3.	Perturbation du bilan rénal.....	43
2.4.	Perturbation du bilan hormonal .....	44

## **PARTIE PRATIQUE**

1	MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	48
1.1	Type d'étude.....	48
1.2	Lieu d'étude.....	48
1.3	Durée d'étude.....	48
1.4	Population d'étude.....	48
1.4.1	Taille d'échantillon.....	48
1.4.2	Protocoles thérapeutiques utilisés .....	48
1.4.3	Critères d'inclusion .....	49
1.4.4	Critères d'exclusion.....	49
1.5	Équipements et consommables.....	49
1.6	Méthode de collecte des données .....	50
1.6.1	Collecte des renseignements cliniques.....	50
1.6.2	Collecte du bilan biologique .....	50
1.6.2.1	Collecte des prélèvements et leur acheminement.....	50
1.7	Méthodes d'analyses des paramètres biologique.....	51
1.8	Méthodes statistiques.....	51
1.9	Considération éthique .....	52
2	RÉSULTATS .....	54

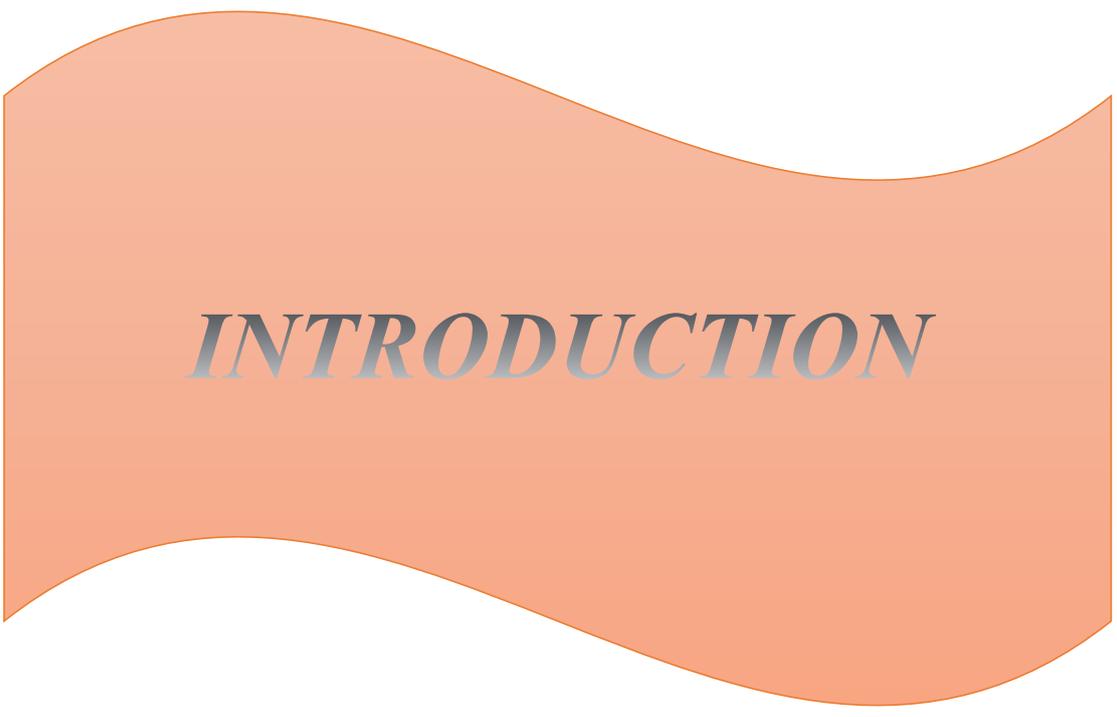
2.1	Profil anthropo-clinique des patientes .....	54
2.1.1	Âge .....	54
2.1.2	Provenance des patientes.....	55
2.1.3	État matrimonial .....	55
2.1.4	Âge de mariage.....	56
2.1.5	Âge de la première grossesse .....	56
2.1.6	Nombre d'enfants.....	57
2.1.7	Antécédent d'allaitement au sein .....	57
2.1.8	Statut ménopausique .....	58
2.1.9	Poids .....	58
2.1.10	Taille.....	59
2.1.11	Indice de masse corporelle .....	59
2.1.12	Les antécédents chirurgicaux .....	60
2.1.13	Les antécédents médicaux .....	60
2.1.14	Les antécédents familiaux de cancer .....	61
2.2	Répartition des patientes selon l'aspect clinique .....	61
2.2.1	Localisation de la tumeur .....	61
2.2.2	Les circonstances de découverte de la maladie .....	62
2.3	Profil anatomo-pathologique .....	62
2.3.1	Taille tumorale T de la classification TNM .....	62
2.3.2	Grade SBR.....	63
2.3.3	L'index mitotique Ki67 .....	64
2.3.4	Type de chimiothérapie administrée .....	64
2.3.5	Les protocoles thérapeutiques .....	65
2.3.6	Effets indésirables des protocoles thérapeutiques .....	65
2.4	Profil biologique .....	66
2.4.1	Expression des récepteurs .....	66

2.4.1.1	Surexpression du récepteur membranaire Her2.....	66
2.4.1.2	Expression des récepteurs de progestérone .....	67
2.4.1.3	Expression des récepteurs d'estrogène .....	67
2.4.2	Détermination des variations biologique chez les patientes cancéreuses avant et durant la chimiothérapie.....	68
2.4.2.1	Globules blancs.....	68
2.4.2.2	Polynucléaires neutrophiles .....	68
2.4.2.3	Hémoglobine .....	69
2.4.2.4	Plaquettes.....	69
2.4.2.5	Urée .....	70
2.4.2.6	Créatinine.....	70
2.4.2.7	L'aspartate amino-transférase (ASAT).....	71
2.4.2.8	Alanine amino-transférase (ALAT).....	71
2.4.2.9	Bilirubine totale .....	72
2.4.2.10	Bilirubine directe .....	72
2.4.2.11	Glutamyl gamma-transférase (GGT) .....	73
2.4.2.12	PAL.....	73
2.4.2.13	Glycémie .....	74
2.5	Étude des moyennes des paramètres biologiques .....	75
2.6	Comparaison des valeurs biologiques entre les cures C1-C5.....	76
2.7	Variation des paramètres biologiques selon les protocoles .....	77
2.7.1	Taux des globules blancs avant et durant la chimiothérapie .....	77
2.7.2	Taux de l'hémoglobine avant et durant la chimiothérapie .....	77
2.7.3	Taux des polynucléaires neutrophiles avant et durant la chimiothérapie....	78
2.7.4	Taux des plaquettes avant et durant la chimiothérapie .....	79
2.7.5	Taux d'urée avant et durant la chimiothérapie.....	80
2.7.6	Taux de la créatinine avant et durant la chimiothérapie.....	80
2.7.7	Taux des transaminases avant et durant la chimiothérapie .....	81
2.7.8	Taux d'alanine amino-transférase avant et durant la chimiothérapie.....	82
2.7.9	Taux de Bilirubine totale avant et durant la chimiothérapie .....	83
2.7.10	Taux de Bilirubine directe avant et durant la chimiothérapie .....	83

2.7.11	Taux de Gamma glutamyl transférase avant et durant la chimiothérapie ...	84
2.7.12	Taux de la phosphatase alcaline avant et durant la chimiothérapie .....	85
3	DISCUSSION .....	88
3.1	Caractéristiques épidémiologiques et anatomo-cliniques.....	89
3.1.1	Âge .....	89
3.1.2	Indice de masse corporelle .....	89
3.1.3	Localisation .....	90
3.1.4	Taille tumorale .....	90
3.1.5	Grade SBR.....	90
3.1.6	Récepteurs hormonaux .....	90
3.1.7	Type de tumeur.....	91
3.2	Bilan biologique .....	91
3.2.1	Hémoglobine .....	91
3.2.2	Plaquettes .....	91
3.2.3	Globules blancs .....	92
3.2.4	Urée .....	92
3.2.5	Transaminases (ASAT/ALAT) .....	92
3.3	Protocoles thérapeutiques .....	93
	<b>Conclusion</b> .....	95

## **Bibliographie.**

## **Annexes.**



# ***INTRODUCTION***

Selon l'OMS le cancer constitue l'une des principales causes de mortalité dans le monde, avec près de 10 millions de décès en 2020 soit presque un décès sur six. Le nombre de nouveaux cas de cancer de tout type ne cesse d'augmenter. En 2020 le cancer le plus courant en termes de nombre de cas recensés est celui du sein, avec 2.26 millions de cas au niveau mondial. Il représente la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde.(1)

SELON GLOBOCAN, En 2020, l'Algérie est classé numéro 1 avec 12536 nouveaux cas de cancer du sein, et un pourcentage de 21.5 %.(2)

La prise en charge du cancer de sein repose sur plusieurs associations thérapeutiques dont la chirurgie, l'hormonothérapie, la radiothérapie et la chimiothérapie. En effet la chimiothérapie a amélioré significativement le taux de survie, en diminuant le risque de rechute annuelle de 40% et le taux annuel de décès de 30%. (3).Cependant la qualité de vie de ces patientes est fréquemment altérée par les effets secondaires des traitements anticancéreux. (4)

Le besoin urgent de ces molécules oblige des fois à les mettre sur le marché avant d'achever la phase clinique ou d'accomplir l'étude de pharmacovigilance qu'est l'analyse des effets indésirables. Les perturbations biologiques liées à la chimiothérapie sont parmi les effets indésirables qu'on souhaite aborder dans ce projet, on a mené ce travail sur l'ensemble de femmes ayant un cancer du sein traité par chimiothérapie au niveau du centre anti lutte contre le cancer CLCC DBK, Tizi-Ouzou.

Notre travail est divisé en deux parties, d'abord une partie théorique rappelant la physiopathologie du cancer de sein, les différents traitements disponibles tout en se focalisant sur la chimiothérapie à travers tous les protocoles qui lui sont propres. Ensuite, on s'est étalé sur les toxicités induites par ces protocoles.

Dans la deuxième partie, on s'est focalisé sur l'aspect pratique de notre travail réalisé au niveau du Centre de lutte contre le cancer CLCC où on va évaluer le degré de perturbation biologiques de notre population d'étude toute en respectant un cycle de 03 semaine entre chaque cure de chimiothérapie.

**Objectif de l'étude**

**1- objectif principal**

Recenser la perturbation du bilan biologique induite par la chimiothérapie, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, suivi au niveau du centre de lutte contre le cancer DBK Tizi-Ouzou, pendant la période allant de décembre 2021 au mai 2022.

**2- objectifs secondaires**

- ✓ Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patientes atteintes d'un cancer du sein.
- ✓ Déceler les principaux effets secondaires et leur délai d'apparition en fonction des différents protocoles établis.



***PARTIE THEORIQUE***

# *CHAPITRE I*

## *Généralités sur le cancer du sein*

## **1. Généralités**

### **1.1.Définition du cancer**

Le cancer est une maladie due à une dérégulation des processus de prolifération et de mort cellulaire. La cellule perd ses capacités de réparation. Elle se multiplie alors anarchiquement et finit par former une masse qu'on appelle : tumeur maligne. Et envahit les tissus adjacents et forme des métastases, ce processus est dit : dissémination métastatique (5).

### **1.2.Épidémiologie**

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), près d'un décès sur six est dû au cancer à l'échelle mondiale. Les types de cancers les plus recensés par l'OMS en 2020 étaient : le cancer du sein (2,26 millions de cas), le cancer du poumon (2,21 millions de cas), le cancer colorectal (1,93 million de cas), le cancer de la prostate (1,41 million de cas), le cancer de la peau (1,20 million de cas), et le cancer de l'estomac (1,09 million de cas).

Et les cancers qui ont causé le plus grand nombre de décès étaient : le cancer du poumon (1,80 million de décès), le cancer colorectal (935 000 décès), le cancer du foie (830 000 décès), le cancer de l'estomac (769 000 décès) et le cancer du sein (685 000 décès) (6).

## **2. Cancer du sein**

### **2.1.Définition**

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, qui se développe majoritairement à partir des cellules épithéliales où la transformation de la cellule normale passe par un processus progressif faisant intervenir des mécanismes épigénétiques et une instabilité génétique (7,8).

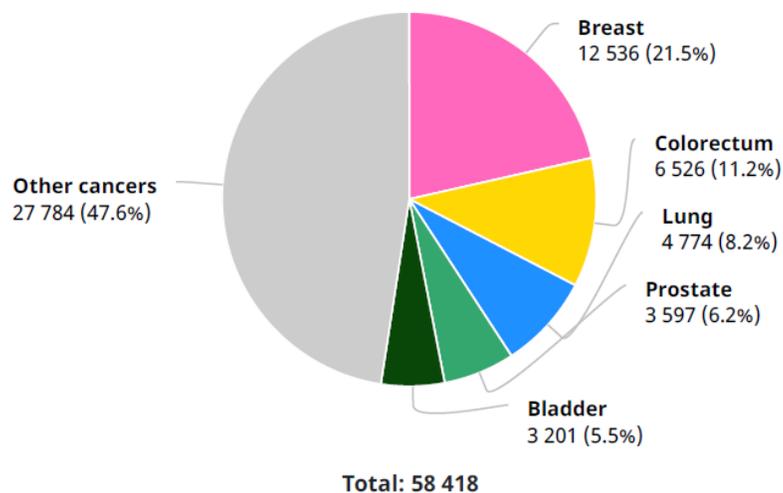
## 2.2.Épidémiologie

### 2.2.1. Descriptive

Selon l'OMS, plus de 2,2 millions de nouveaux cas du cancer du sein et 685 000 décès ont été enregistrés en 2020 dans le monde. Fin 2020, 7,8 millions de femmes en vie ont été diagnostiqués par un cancer du sein au cours des cinq années passées, ce qui fait du cancer du sein le cancer le plus fréquent à l'échelle du globe. La plupart des cas surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (6).

Selon "Globocan", en 2020, l'Algérie a compté 12536 nouveaux cas de cancer du sein, représentant 21.5 % de tout les cancers (Figure 1).

4 116 décès ont été enregistrés avec un pourcentage de 12.5%. De ce fait la mortalité par le cancer du sein est classé numéro 2 après le cancer du poumon (2).



**Figure 1** : Incidence du cancer du sein ,les deux sexes et tout âge en 2020(2).

**2.2.2. Analytique****✓ Facteur de risque endogène :**

- Sexe féminin ;
- Exposition longue de la femme aux hormones sexuelles (ménarchie précoce, allaitement, ménopause tardive) ;
- Antécédents personnels du cancer ;
- Antécédents familiaux du cancer du sein ;
- Facteur génétique (breast cancer receptors 1, breast cancer receptors 2) ;
- Tumeur bénigne du sein tel qu'un fibrokyste atypique.
- Contraceptifs oraux et Traitement hormonal substitutifs THS ;
- Obésité, sédentarité, alimentation.

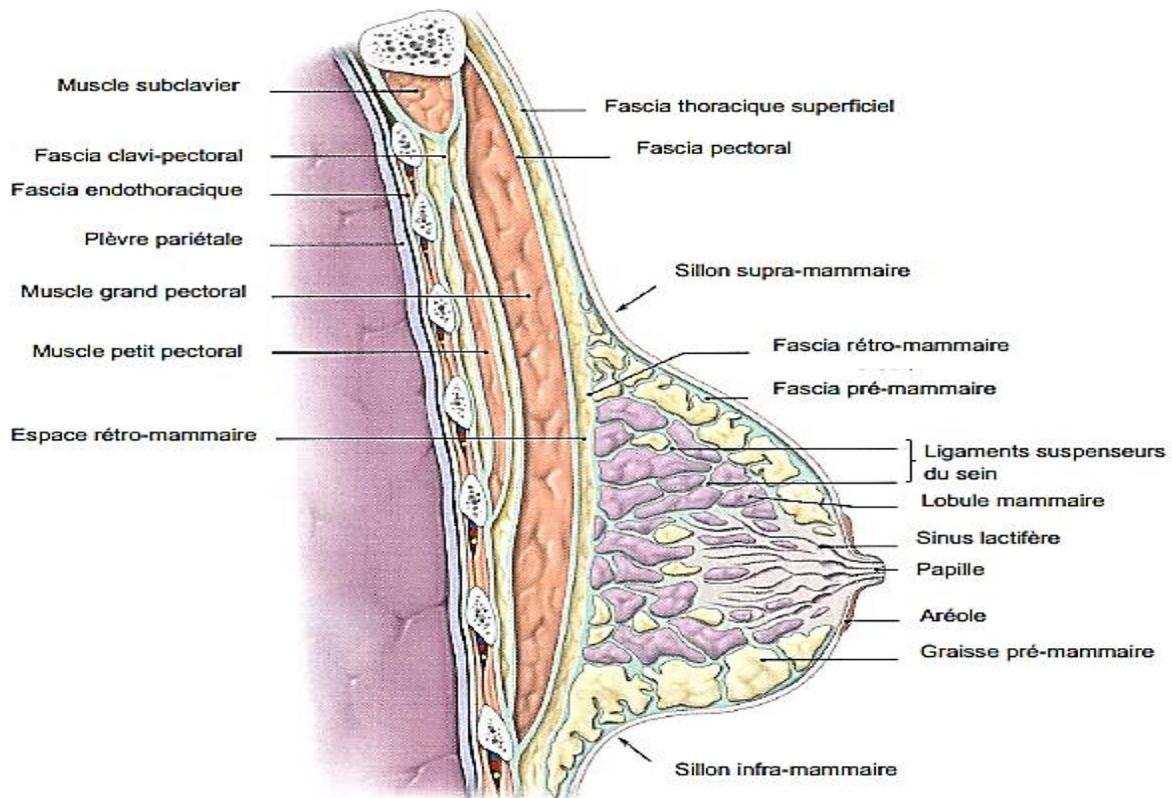
**✓ Facteurs de risque exogène :**

- Exposition aux polluants ;
- Radiation (lymphome) ;
- Garde de nuit (9).

**3. Anatomie du sein**

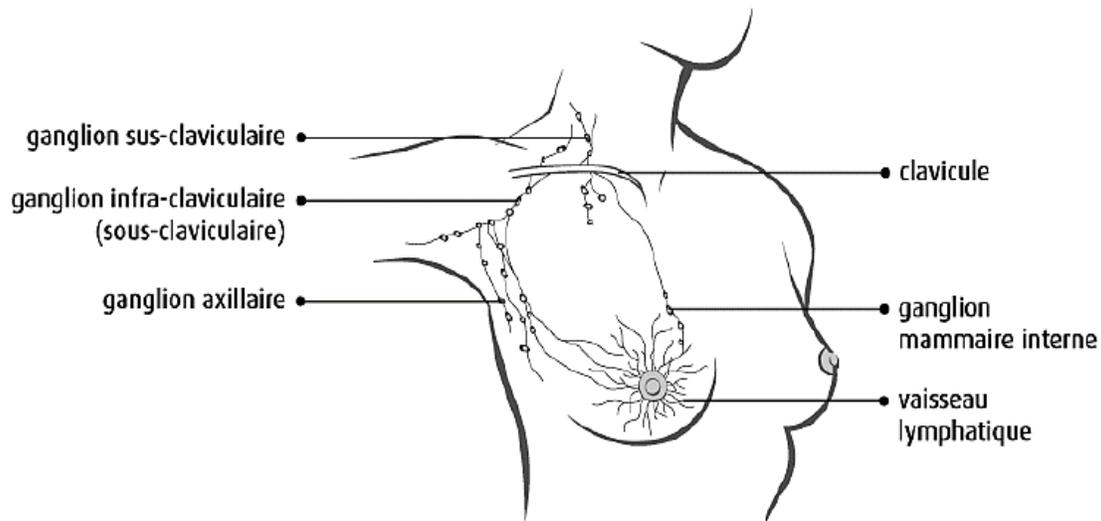
Le sein est une glande exocrine hormono-dépendante, d'une aréole et d'un mamelon (figure 2). Il est constitué d'une peau qui forme l'enveloppe, de tissu graisseux avec 15 à 20 lobes glandulaires formés de tissu conjonctif et séparés par du tissu adipeux(10).

Les lobes de la glande mammaire se divisent en lobules pour former les alvéoles sécrétoires ou acini. Chaque lobe débouche au niveau du mamelon par l'intermédiaire d'un canal galactophore (11).



**Figure 2 :** Anatomie structurale de la glande mammaire (12).

Il est également parcouru de vaisseaux sanguins et lymphatiques, les ganglions lymphatiques situés au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires), la clavicule (ganglions sus et sous-claviculaires) et du thorax (ganglions mammaires internes) participent également au drainage lymphatique du sein qui a pour but de combattre les infections (figure 3) (11).



**Figure 3 :** Situation anatomique des ganglions lymphatiques du sein (13).

#### 4. Physiologie de la glande mammaire

La glande mammaire est une glande qui évolue sous l'influence des hormones au cours de la vie d'une femme. Au moment de la puberté, sous l'influence des hormones sexuelles (œstrogènes, progestérone) (10).

Les œstrogènes agissent à la fois sur la croissance cellulaire du tissu conjonctif, des canaux et du tissu adipeux. Les œstrogènes stimulent positivement la synthèse de leurs propres récepteurs ainsi que ceux de la progestérone, ils augmentent la vascularisation et la perméabilité capillaire.

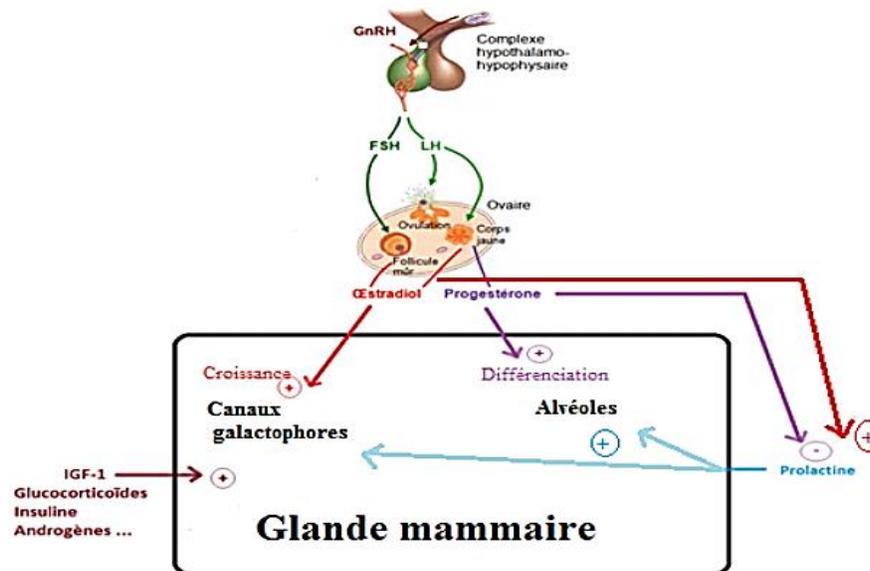
La progestérone est l'hormone de la différenciation sécrétoire de la glande mammaire. Elle agit en synergie avec l'œstradiol sur la partie distale du galactophore en induisant la formation et la différenciation des acinis. Elle autorise ainsi l'organisation de la glande mammaire sous forme d'un système sécrétoire. Cette sécrétion ne devient elle-même effective que lorsque la prolactine est sécrétée, mais aussi en antagonisme (Elle s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire). La prolactine, en plus de son rôle dans l'induction de la sécrétion lactée, est un puissant facteur de croissance, elle favorise le développement des galactophores.

Au cours de chaque cycle menstruel, les seins subissent des fluctuations selon les variations des concentrations plasmatiques des hormones sexuelles. Sur le plan histologique, une augmentation de la taille des lobules est observée, les canaux s'allongent, et leurs lumières se dilatent. Ces variations restent minimales, car la suite du développement mammaire reprendra et s'achèvera lors de la première grossesse menée à terme avec élaboration des structures permettant la lactation (14).

Pendant la gestation, les concentrations plasmatiques de progestérone, d'estrogènes et d'hormone lactogène placentaire (HPL) sont élevées.

À la fin de la grossesse, les cellules épithéliales alvéolaires se polarisent et deviennent alors fonctionnelles. Cependant, la progestérone, inhibe la lactation jusqu'à l'accouchement et cela en inhibant la prolactine. Après cela, le placenta, qui est une source importante d'hormones stéroïdiennes, est éliminé et l'équilibre progestérone/prolactine est alors inversé en faveur de la production de lait. Lors des tétées, la succion du mamelon va permettre l'entretien de la sécrétion de prolactine par l'adénohypophyse et la sécrétion d'ocytocine responsable de la contraction des cellules myoépithéliales nécessaire à l'éjection du lait (figure 4).

Après la période d'allaitement, la glande mammaire involue, l'activité sécrétoire cesse et la glande retourne à un état moins différencié grâce à l'apoptose des cellules épithéliales et des fibroblastes. À la ménopause, la diminution du taux d'hormones provoque une atrophie des seins, remplaçant la glande mammaire par du tissu adipeux et comblant les canaux lactifères et les vaisseaux par du tissu fibreux (14).



**Figure 4** : Influence hormonale du développement mammaire à la puberté (15).

## 5. Cancérogenèse

Ensemble de phénomène transformant une cellule normale en cellule cancéreuse.

### 5.1. Les gènes impliqués dans la cancérogenèse

#### ✓ Les Oncogènes

Ces gènes sont des formes altérées des proto-oncogènes qui sont des gènes normaux d'origine cellulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont surexprimés ou remaniés à cause d'une mutation par exemple, deviennent des oncogènes capables d'induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur. Parmi les proto-oncogènes sont retrouvés les gènes HER2, qui une fois amplifiés engendrent des carcinomes mammaires (16).

#### ✓ Les gènes suppresseurs

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. Par perte de la fonction bi-allélique, on va avoir une inactivation du produit de ces gènes qui se traduit par l'absence du signal de non-prolifération cellulaire permettant ainsi la croissance des cellules cancéreuses (16).

BRCA1 et BRCA2 sont des gènes antioncogènes qui se transmettent selon un mode autosomique dominant. La localisation du gène BRCA1 est sur le chromosome 17 et la localisation du gène BRCA2 est sur le chromosome 13. La majorité des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 conduisent à une protéine tronquée ayant perdu sa fonction biologique mais cette mutation portée ne se traduit pas systématiquement par l'apparition d'un cancer, mais augmente le risque d'en développer un (17).

## **5.2. Les récepteurs impliqués dans la cancérogenèse**

Dans le cancer du sein, deux de ses facteurs pronostiques et prédictifs, nominalement les récepteurs hormonaux (RH) et l'oncoprotéine HER-2, sont considérés au même temps des cibles thérapeutiques et demeurent la clé du pronostic et des choix thérapeutiques (18).

### ✓ Les récepteurs hormonaux (RH)

Ils sont situés à l'intérieur des cellules normales du sein. C'est sur ces récepteurs que les hormones se fixent aux cellules. La progestérone pour le récepteur RP et l'œstrogène pour le récepteur ER, et cette liaison leur permet de reconnaître des séquences d'ADN spécifiques au niveau du noyau, puis d'activer la transcription de gènes spécifiques (19).

Selon la présence ou absence des récepteurs d'œstrogène et de progestérone, la tumeur peut être :

- ER positive (ER+) ou PR négative (PR-).
- ER négative (ER-) ou PR négative (PR-).
- ER positive (ER+) ou PR positive (PR+)

### ✓ Récepteurs HER2

Le récepteur HER2 (ou récepteur Erb-B2) est présent à la surface des cellules normales où il est impliqué dans la croissance et à la différenciation cellulaire. L'amplification et/ou la surexpression de HER2 est une des causes de transformation cancéreuse des cellules due à la potentialisation de la croissance cellulaire. Contrairement aux tumeurs qui produisent HER2 en quantité normale, les tumeurs HER2 positives se propagent plus rapidement et tendent à être plus agressives (20).

## **6. Mécanisme de cancérisation**

### ✓ La phase d'initiation

Il s'agit d'une mutation génétique rapide et irréversible. Cependant, Il ne faut pas confondre cellule initiée et cellule tumorale, la cellule initiée n'a aucune capacité ni autonomie en terme de croissance cellulaire et elle reste morphologiquement identique aux cellules non initiées.

La mutation plus courante touche le gène p53, cela engendre son dérèglement négatif. En temps normal, le gène p53 contrôle l'apoptose cellulaire. Une fois muté, les cellules deviennent résistantes au phénomène d'apoptose (21).

### ✓ La phase de promotion

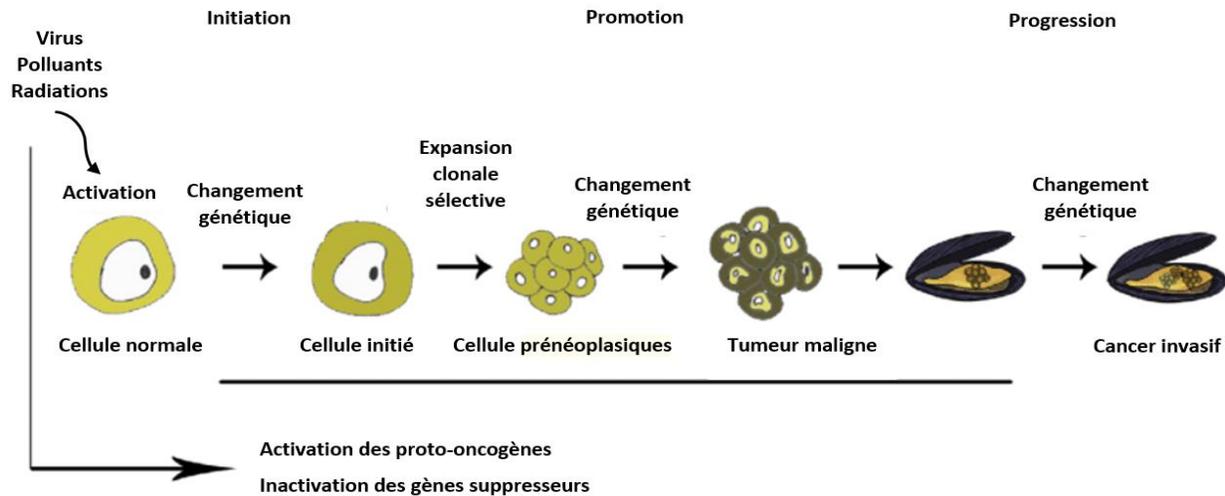
La promotion est un phénomène réversible et de longue durée qui dépend de nombreux facteurs (hormonaux, immunitaires, nutritionnels, etc.) et qui consiste en la multiplication clonale des cellules déjà initiées.

Les estrogènes via leurs récepteurs sont des agents promoteurs en raison de leur effet mitogène et que l'inhibition de leurs actions à un impact positif dans le traitement du cancer (22).

### ✓ La phase de progression

C'est une phase de croissance tumorale, où des mutations apparaissent et des sous clones vont alors proliférer. Ces cellules mutées se multiplient d'une manière non contrôlée, indépendante, avec une capacité d'invasion locale et métastatique, conduisant à la formation d'une tumeur dite maligne (23).

Une hypoxie se développe au centre de la tumeur provoquant ainsi la formation de vaisseaux sanguins qui vont permettre l'irrigation de la tumeur et donc son développement (23). L'intervention de facteurs angiogéniques sécrétés par les cellules tumorales permet de déséquilibrer la balance avec les facteurs anti-angiogéniques qui sont eux, peu présents au niveau des cellules tumorales (figure 5) (24).



**Figure 5 :** Étapes de cancérisation (25).

## 7. Classification des tumeurs mammaires

La classification TNM (édition 2018), est basée sur la taille de la tumeur (T), la présence de ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases (M). Qui est la classification clinique la plus utilisée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). (Voir ANNEXE 01).

Regroupement par stade de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), (voir ANNEXE 02).

Ainsi que le Grade reconnu par l'OMS : Scarff-Bloom-richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis qui quantifie, de 1 à 3, la formation de tubules, l'anisonucléose et le nombre de mitoses. La somme de ces scores permet de classer les tumeurs en 3 grades. (Voir ANNEXE 03). Et grâce aux nouvelles techniques d'analyses, de milliers de gènes et leur expression en ARN messenger ont pu être étudiés en laboratoire, ces recherches ont permis d'instaurer une nouvelle classification, nommée classification génomique (moléculaire) (voir ANNEXE 04). Et enfin la classification anatomo-pathologique actuellement utilisée est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il classe les tumeurs selon leurs propriétés pathologiques (voir ANNEXE 05).

## **8. Exploration**

### **8.1. Dépistage**

Test infra clinique, innocuité et non coûteux.

#### **✓ Dépistage organisé**

C'est une action de santé publique réalisée dans le cadre d'un programme national de dépistage. Ce programme cible les femmes âgées de 50 à 74 ans, n'ayant aucun symptôme apparent ni facteur de risque particulier. Elles doivent tous les deux ans réaliser un examen clinique des seins et une mammographie (26).

#### **✓ Dépistage individuel**

Il est réalisé sur prescription médicale en cas de risque élevé de cancer du sein, ainsi la surveillance se fera :

- A partir de l'âge de 20 ans : à travers un examen clinique annuel ;
- Avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans), par la mammographie annuelle, en association avec une échographie mammaire ;
- A partir de 50 ans, la patiente est orientée vers un dépistage organisé ;
- Présence de forme familiale (27).

### **8.2. Diagnostic**

#### **8.2.1. Clinique**

L'examen clinique du ou des seins est réalisé par un oncologue ou un sénologue et comprend (28):

- Anamnèse ;
- Inspection ;
- Palpation.

L'oncologue pourra alors évaluer l'état générale du patient selon l'échelle de performance (Performance statut) établie par l'OMS qui va de zéro a quatre.

#### **8.2.2. Radiologique**

✓ Mammographie

C'est un examen paraclinique de référence pour le diagnostic de cancer du sein, elle permet de mettre en évidence des cancers de petite taille, à un stade précoce, avant l'apparition de symptômes (29).

✓ Échographie

L'échographie mammaire est un examen de deuxième intention en tant que complément de la clinique et de la mammographie. Une échographie mammaire peut être effectuée en cas de :

- Suspicion de tumeur à la mammographie ;
- Lorsque la densité des seins ne permet pas d'obtenir une mammographie de qualité (car les tissus denses apparaissent blancs sous mammographie, comme les microcalcifications caractéristiques des tumeurs, ce qui peut les masquer) ;
- Chez les femmes enceintes pour qui les rayons X utilisés dans la mammographie sont délétères, l'échographie est préconisée car elle utilise des ultrasons sans danger (30).

✓ L'imagerie par résonance magnétique IRM

C'est la technique la plus sensible pour la détection d'un cancer du sein et ce, quelle que soit la densité mammaire. Par l'utilisation d'un contraste et d'ondes électromagnétiques (31).

Il est donc primordial d'insister sur l'importance d'un bilan standard complet (Mammographie et échographie mammaire) (32).

### **8.2.3. Anatomopathologique**

Un examen anatomo- pathologique est réalisé par le pathologiste sur les échantillons prélevés par (cytoponction, microbiopsie, macrobiopsie). Afin de rechercher des marqueurs spécifiques des cellules cancéreuses permettant ainsi de caractériser la tumeur selon le type histologique, le grade SBR, la présence ou non des différents marqueurs (33).

**8.2.4. Biologique**

- ✓ Le CA 15-3

Le CA 15-3 est un marqueur sérique qui n'est spécifique ni de cancer, ni d'organe. Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le dépistage précoce du cancer du sein ni son diagnostic (34).

- ✓ ACE

L'antigène carcino-embryonnaire est une glycoprotéine impliquée dans l'adhésion cellulaire. L'ACE est moins sensible que CA 15-3. Environ 40% des patientes ayant des métastases d'un cancer mammaire ont une augmentation de l'ACE mais seulement 10% ont une augmentation isolée avec CA 15-3 normal (34)

**9. Traitement**

Le but du traitement du cancer du sein

- ✓ Local
  - Guérir
  - Eviter les récurrences
  - Eviter les séquelles
- ✓ Evolué
  - Améliorer la qualité de vie
  - Prolonger la survie

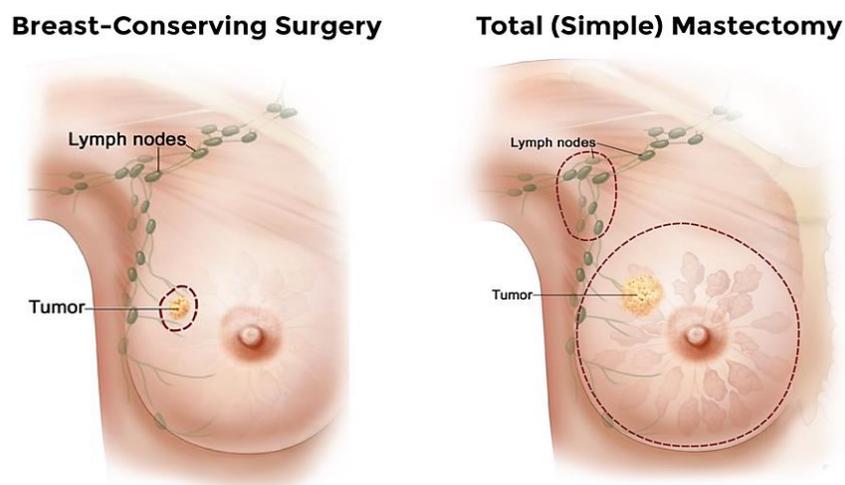
**9.2. Chirurgie****9.2.1. La chirurgie tumorale**

Son but est d'obtenir une résection complète de la tumeur avec des marges saines afin de réduire les risques de rechute. Deux types de chirurgie peuvent être proposés en fonction de la taille tumorale, de la multi-focalité de la tumeur, présence ou absence d'une contre-indication ou encore du choix de la patiente (figure 6).

- La chirurgie non conservatrice (mastectomie)
- La chirurgie conservatrice (tumoréctomie ou encore mastectomie partielle) (35).

Autres Chirurgies

- Mastectomie de propreté
- Reconstruction mammaire
- Métastasectomie



**Figure 6** : Les types de chirurgies dans le cancer du sein (49).

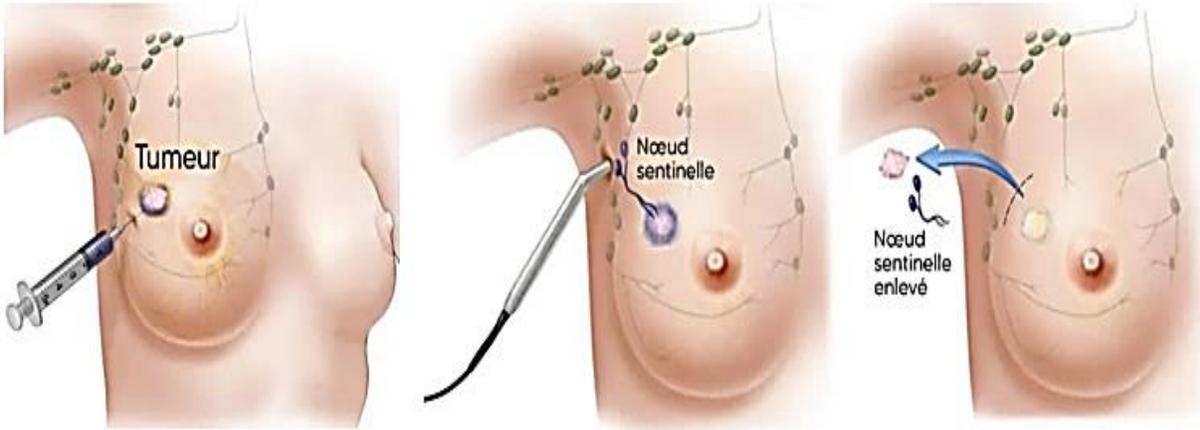
**9.2.2. La chirurgie ganglionnaire**

- ✓ Le curage ganglionnaire axillaire

Les ganglions qui se trouvent sous le bras au niveau de l'aisselle sont les principaux qui peuvent être atteints par le cancer du sein, ils sont nommés ganglions axillaires. Malgré son avantage dans la détection de la présence de cellules cancéreuses, il entraîne parfois un lymphœdème (37).

- ✓ La technique du ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle (figure 7), permet d'éviter les curages axillaires inutiles et ses conséquences (risque de lymphœdème) (38).



**Figure 7 :** La technique du ganglion sentinelle (39).

### 9.3. Radiothérapie

Le principe de la radiothérapie repose sur un traitement locorégional. Trois types de radiothérapie existent :

- La radiothérapie externe
- La curiethérapie ou radiothérapie interne
- La radiothérapie peropératoire(40).

### 9.4. Traitement systémique

#### ✓ Objectifs

- En situation adjuvante (après un geste carcinologique, améliore la survie globale, élimine les micros métastase) ;
- En situation néo-adjuvante (avant le geste carcinologique) ;
- En situation métastatique.

#### 9.4.1. Chimiothérapie

C'est un traitement systémique passant par la circulation sanguine ayant un impact sur les cellules à division rapide mais aussi les cellules saines entraînant par conséquent des toxicités.

En fonction des situations, la chimiothérapie peut être indiquée avant un traitement locorégional (néoadjuvant) ou après le traitement chirurgical on parle alors d'une chimiothérapie adjuvante. Souvent, les protocoles de chimiothérapie associent différents types de molécules anti-cancéreuses afin d'avoir une meilleure efficacité.

La chimiothérapie adjuvante administrée en postopératoire permet de réduire de 5 % (41).

### **9.4.2. Hormonothérapie**

Proposer aux patientes porteuses d'un cancer du sein qui expriment les récepteurs hormonaux. L'effet recherché c'est l'effet anti-œstrogéniques.

Le choix de l'hormonothérapie se fait selon statut ménopausique de la patiente (42).

Castration : se fait par, la chirurgie, Radiothérapie, Les analogues de la LH-RH

- ✓ Les anti-œstrogènes

Le tamoxifène est l'hormonothérapie recommandée chez les patientes non ménoposées, parfois il peut être prescrit 5 ans de tamoxifène suivi de 05 ans d'inhibiteurs de l'aromatase (43).

- ✓ Les inhibiteurs de l'aromatase

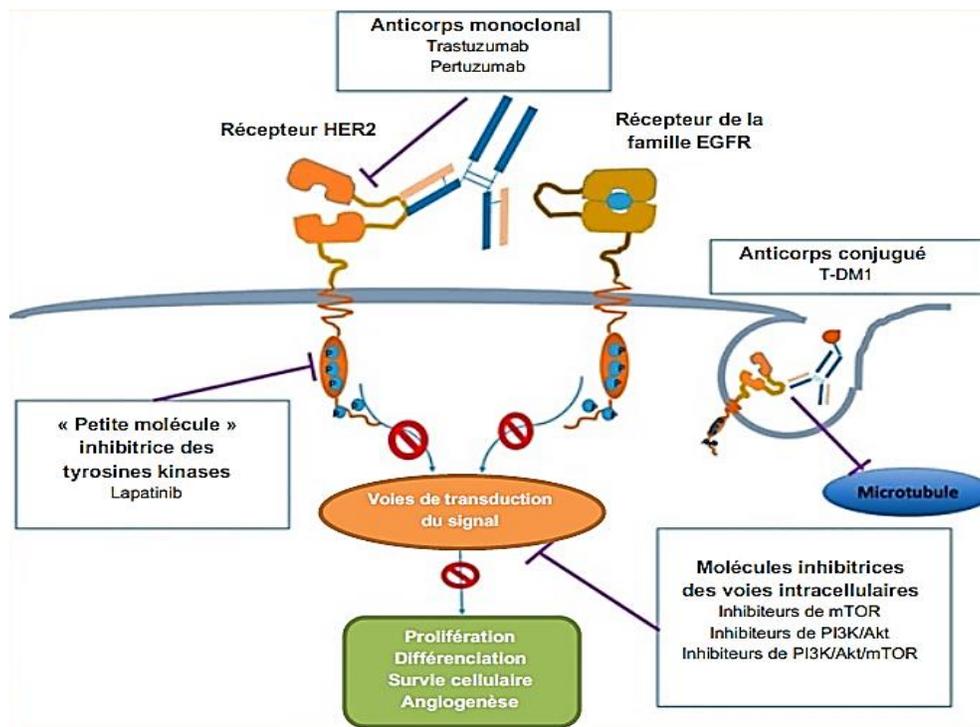
Leurs bénéfices sont présents sur le long terme faisant d'eux l'hormonothérapie recommandée chez les patientes ménoposées avec une tumeur hormono-dépendante (44).

- ✓ Les analogues de la LH-RH

Les molécules les plus utilisées sont la goseréline et la leuproreléline et du fait de leur mode d'action, ils sont indiqués chez les patientes non ménoposées. Leur utilisation va induire une aménorrhée qui sera réversible à l'arrêt du traitement si les patientes ne sont pas en péri-ménopause d'où une indication privilégiée chez les patientes de moins de 35 ans (45).

### 9.4.3. Thérapie ciblée

Les thérapies ciblées entraînent un blocage de la croissance cellulaire, une inhibition de l'angiogénèse, ou de l'apoptose (46), divisées en deux grandes classes ; les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinases (figure 8).



**Figure 8** : Cibles des thérapies agissant sur les récepteurs HER2 et leurs voies de signalisation (47).

#### 9.4.3.1. Anticorps monoclonaux

Il existe plusieurs molécules dont le Pertuzumab, bevacizumab et Trastuzumab, utilisé en pratique courante dans le cancer du sein non métastatique, qui va spécifiquement bloquer la partie extracellulaire du récepteur HER2 en surface des cellules cancéreuses (46).

**9.4.3.2. Les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)**

Tels que, le lapatinib, nératinib.

Il existe une panoplie d'autre thérapie ciblé (46).

**9.4.4. Immunothérapie**

Représente un traitement innovant du cancer du sein. C'est un traitement destiné à stimuler l'immunité de l'organisme par l'injection d'anticorps ou d'antigènes.

**9.5. Traitement non systémique**

C'est un traitement symptomatique complémentaire destiné à prévenir ou réduire les effets secondaires causés par la chimiothérapie.



# ***CHAPITRE II***

## ***La chimiothérapie cytotoxique du cancer du sein***

## **1 Historique**

Le cancer une maladie qui touche les organes solides ou les lignées hématopoiétiques. Même si la chirurgie d'exérèse et la radiothérapie ont permis d'engager une approche thérapeutique efficace, le phénomène de prolifération incontrôlé a longtemps été synonyme de résignation.

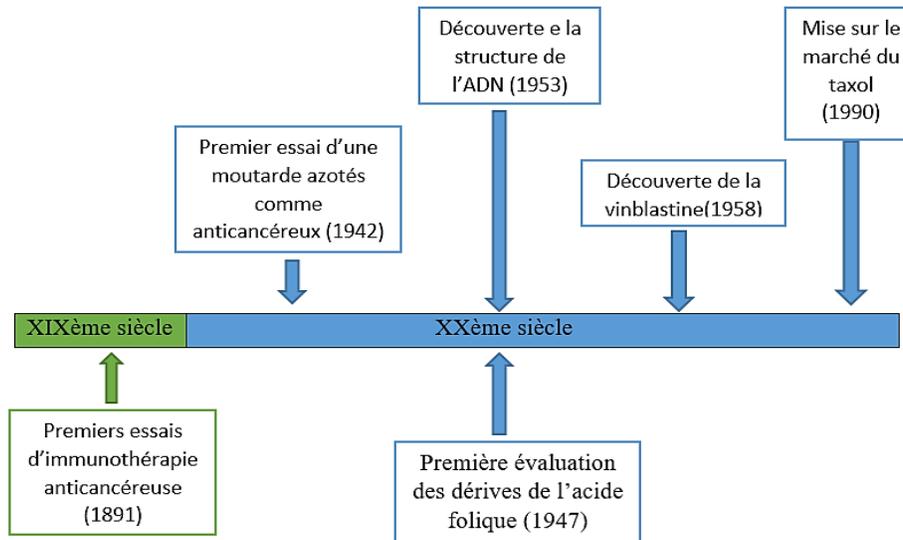
En 1891 furent les premiers essais d'immunotherapies antitumorales, puis vient les véritables progrès en oncopharmacologie par la première utilisation de la moutarde d'azote comme médicament anticancéreux en 1942.

En 1947, des dérivés de l'acide folique furent évalués dans le premier essai clinique qui donna des résultats favorables chez des patients leucémiques. Ainsi, les anti-folates virent progressivement le jour, en particulier le méthotrexate ou la 6-mercaptopurine. La recherche d'anti-métabolites conduisit à s'intéresser à la voie de la xanthine-oxydase.

C'est à partir de la découverte de la double hélice d'ADN en 1953, que de très nombreuses molécules alkylantes ont été synthétisées, en particulier à partir de dérivés de moutardes azotées (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan), mais aussi des produits comme le triethylene-thiophosphoramide (thiotépa®) ou le busulfan (Myleran®).

Le développement de modèle cellulaire de screening, a permis la collecte et l'extraction de substances issues du monde végétal. C'est ainsi que de nombreux antimitotiques ont vu le jour. Notamment la vinblastine isolée, en 1958, le Paclitaxel (Taxol®), qui aboutit, en 1990, à l'autorisation de mise sur le marché. (Figure 9).

En-dehors des plantes, les antibiotiques synthétisés naturellement par des bactéries, en particuliers streptomyces, ont donné naissance à de nombreux antimitotiques comme la daunorubicine, le premier représentant de la classe des anthracyclines (48).



**Figure 9** : Principales étapes de l'histoire des médicaments anticancéreux (48).

## 2 Le cycle cellulaire

Les agents cytotoxiques ciblent la synthèse du matériel génétique (ADN, ARN) et des protéines impliqués lors de la mitose. Ils ont donc des effets reliés à la phase du cycle cellulaire dans laquelle se trouve la cellule (49).

### 2.1 Définition du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est défini comme l'ensemble des étapes ayant lieu entre deux divisions cellulaires successives.

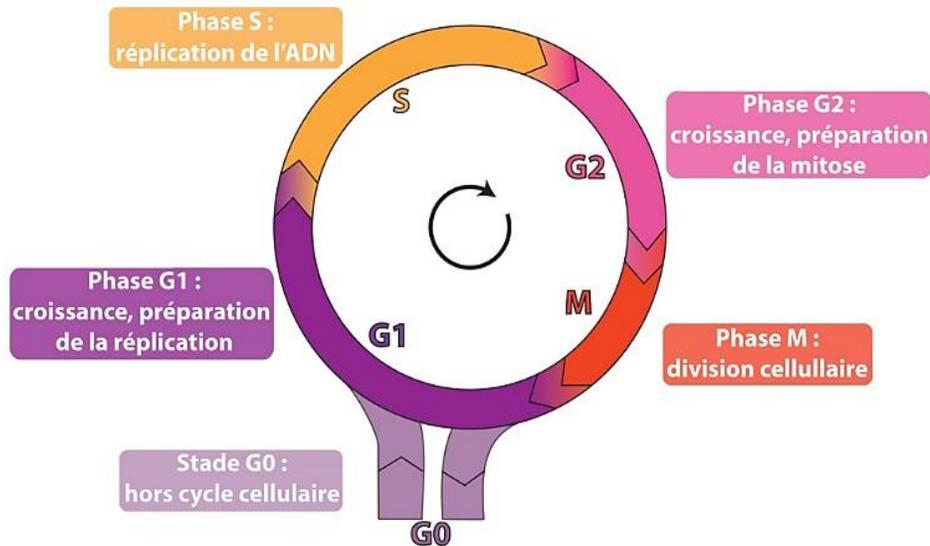
Il se compose de cinq phases distinctes partagées en : interphase (G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>) et Mitose (M) (Figure 10).

L'interphase, c'est-à-dire entre deux mitoses, et compte :

- G<sub>0</sub>, dans laquelle les cellules restent dans un état de quiescence ou de repos ;
- G<sub>1</sub> (Gap 1) et G<sub>2</sub> (Gap 2), au cours desquelles se produisent la synthèse du matériel nécessaire à sa division (ARN et protéines ; comme la tubuline) ;

- la phase S (synthèse), pendant laquelle l'ADN est répliqué (réplication des chromosomes à l'identique)

La mitose ou phase M au bout de laquelle une cellule se divise pour donner deux cellules filles, c'est une phase rapide qui comprend la prophase, pro-métaphase, métaphase, l'anaphase, et télophase (50,51).

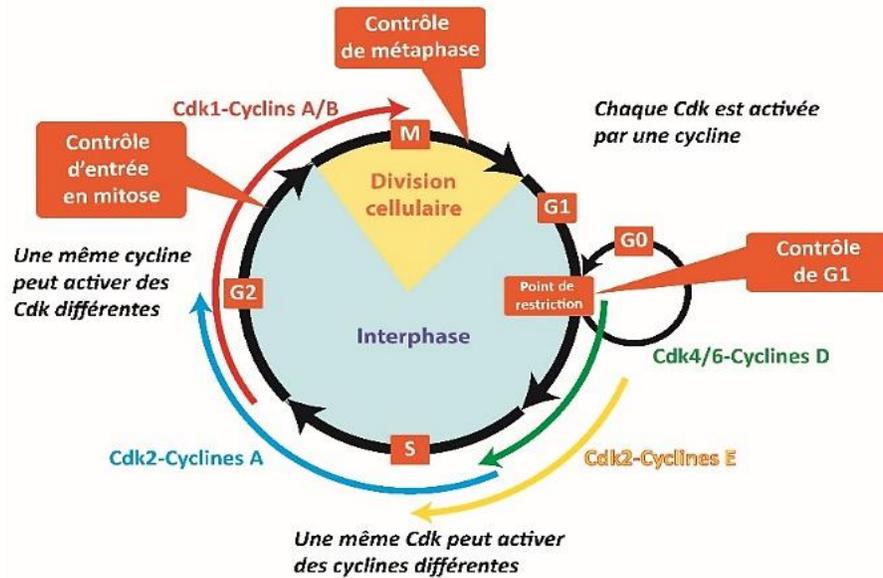


**Figure 10 :** Représentation schématique de la quiescence et des quatre phases du cycle cellulaire (50).

## 2.2 Régulation du cycle cellulaire

Le déroulement correct des phases successives du cycle cellulaire est assuré par une famille de kinases sérine–thréonine dites cyclin–dependent kinase ou CDK (Figure 11).

La chronologie de leur activation est déterminée par leurs modifications post-traductionnelles (phosphorylations/déphosphorylations), et par l'association à une cycline, qui constitue la sous-unité régulatrice du complexe enzymatique. Divers complexes cyclines-CDK sont impliqués dans la régulation des différentes phases. Activées, ils phosphorylent et en conséquence inhibent (52,53).



**Figure 11** : Les moteurs du cycle cellulaire, les complexes Cdk (50)

### 3 La chimiothérapie cytotoxique

La chimiothérapie anticancéreuse correspond à un traitement systémique par des composés nocifs pour les cellules saines et cancéreuses, d'où leur appellation de cytotoxiques. Administrée par voie injectable en intraveineux ou par voie orale et qui utilise une ou plusieurs molécules antitumorales ; on parle de protocole de chimiothérapie (54).

### 4 Médicaments utilisés en chimiothérapie

Au cours du cancer du sein, la chimiothérapie anticancéreuse peut faire appel à différentes classes médicamenteuses.

#### 4.1 Les molécules les plus utilisés

Les recommandations d'administration et d'ajustement posologique des antinéoplasiques les plus utilisés sont rapportées dans (ANNEXE 6).

**4.1.1. Les anthracyclines**

Antibiotiques extraits d'actinobactéries du genre *Streptomyces*. Les deux anthracyclines, la doxorubicine (Adriamycine®) et l'épirubicine (Farmarubicine®) sont les plus utilisées dans la pratique clinique (55).

**✓ Mécanisme d'action**

Les mécanismes de cytotoxicité de ces antibiotiques demeurent sujets de controverse. Cependant, ils peuvent se résumer en quatre principaux mécanismes :

- intercalation dans la molécule d'ADN responsable de l'inhibition de la synthèse de la macromolécule ;
- une double cassure de la molécule par inhibition de l'enzyme topoisomérase II ;
- génération de radicaux libres oxygénés ou ROS, tels que l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), et le radical hydroxyle (OH) responsables de l'altération de l'ADN et de la peroxydation lipidique ;
- En raison de la forte affinité des anthracyclines pour certains lipides membranaires, elles peuvent être directement toxiques pour les membranes cellulaires avant même de pénétrer dans la cellule (56,57,58).

**4.1.2. Les taxanes**

Agents cytotoxique stabilisants les microtubules du fuseau mitotique sous forme polymérique (poisons de fuseau), comprends le paclitaxel (Taxol®) et le docétaxel (Taxotère®), contre indiqué chez les patients présentant une neutropénie ( $< 1\ 500$  éléments/mm<sup>3</sup>) (59,60).

**✓ Mécanisme d'action**

Les taxanes à faibles concentrations inhibent le phénomène de polarisation des microtubules. En revanche à plus forte concentration, ils stabilisent les microtubules en inhibant leurs dépolymérisations. La constante de dissociation microtubule-docetaxel est deux fois plus faible que celle de la dissociation microtubule-paclitaxel.

Les taxanes bloquent ainsi les cellules dans la phase G2/M et entraînent une accumulation des cellules en mitose, en raison de l'impossibilité pour les chromosomes de franchir l'étape de métaphase, du fait de la mise en place inefficace des microtubules.

Enfin, ils sont capables d'entraîner une apoptose mitochondriales p53-independante via l'activation de protéines BH3-only et l'inhibition de protéines de la famille BCL2 (61).

#### **4.1.3. Cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide est une molécule cycle dépendant qui appartient à la famille des moutardes azotées de la classe des alkylants, elle est bifonctionnel de type oxazaphosphine. Et elle agit par interaction directe sur l'ADN (62).

##### **✓ Mécanisme d'action**

Le cyclophosphamide en se fixant de façon covalente sur les atomes de soufre d'azote, d'oxygène des bases et des groupements phosphates de l'ADN, induit des pontages sur un même brin d'un même ADN ou d'ADN différents. En conséquence, une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire (60).

#### **4.1.4. Le 5-fluorouracile**

Antimétabolite de type pyrimidine fluoré dont la structure est similaire à l'uracile, une des bases nécessaires à la croissance et la division cellulaire (63).

##### **✓ Mécanisme d'action**

Le 5FU est un antitumoral spécifique de phase S, ses mécanismes d'action sont essentiellement une inhibition de la thymidylate synthase (TS) enzyme impliqué dans la méthylation de l'uracile pour conduire à la thymine, il en résulte une carence en thymine et un arrêt de la synthèse de l'ADN. De plus, le 5-fluorouracile entrave le mécanisme d'action de l'ARN en incorporant du F-UTP dans les ribonucléotides, formant ainsi de l'ARN « frauduleuse » (60,63,64).

**4.1.5. La capecitabine**

La capécitabine (Xeloda®), fait partie des fluoropyrimidines orales prodrogue du 5-FU. Elle est rapidement métabolisée en 5FU par la thymidine phosphorylase dans le tissu tumoral (64,65).

**✓ Mécanisme d'action**

L'inhibition de la thymidylate synthase et l'incorporation dans l'ARN et l'ADN sont les principaux mécanismes d'action de la capécitabine (65).

**4.1.6. La gemcitabine**

La gemcitabine (Gemzar®) fait partie des analogues pyrimidiques. C'est une prodrogue qui nécessite une conversion enzymatique pour générer ses anabolites phosphorylés actifs. La gemcitabine avec deux atomes de fluor, est similaire à la déoxycytidine (66).

**✓ Mécanisme d'action**

La gemcitabine subit une cascade de phosphorylation qui produit des métabolites cytotoxiques (DFdCDP et DFdCTP) actifs. L'incorporation de DFdCTP dans l'ADN entraîne l'allongement initial d'une unité de désoxynucléotide et l'arrêt de la polymérisation, diminuant ainsi la synthèse d'ADN. En plus de la réduction de la synthèse de dCTP et dATP par inhibition de la ribonucléotide réductase par le DFdCDP (66).

**4.2 Les molécules les moins utilisés**

Les molécules les moins fréquentes en pratique courante sont :

- Vinorelbine (Poison de fuseau) ;
- Méthotrexate (Antimétabolite) ;
- Cisplatine et Carboplatine (Agents alkylant) ;
- Étoposide (Inhibiteur de la topoisomérase II) ;
- Pémétrexed (Antimétabolite) ;
- Eribulin (Poison de fuseau).

Leurs modes d'administration ainsi que leurs posologies sont présentés dans (ANNEXE 7).

### **5. Généralités sur les protocoles de chimiothérapie**

Le traitement par chimiothérapie, peut débuter après la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), l'élaboration du programme personnalisé de soins (PPS), le bilan pré-thérapeutique et l'accord du patient. Il suit une association rédigée à l'avance de plusieurs molécules cytotoxiques et parfois associée à une thérapie ciblée. Certains protocoles peuvent ne contenir qu'une thérapie ciblée. Un protocole définit le nombre de produits à administrer, leurs doses, les voies d'administration et le volume de dilution des solutés. Le médecin reste libre de le modifier selon l'évolution de la maladie et de l'état physique et psychologique du patient (67).

Des principes théoriques élaborés en 1979 par JH. Goldie et AJ. Coldman ont permis d'établir de solides bases pour élaborer des protocoles de chimiothérapie efficaces :

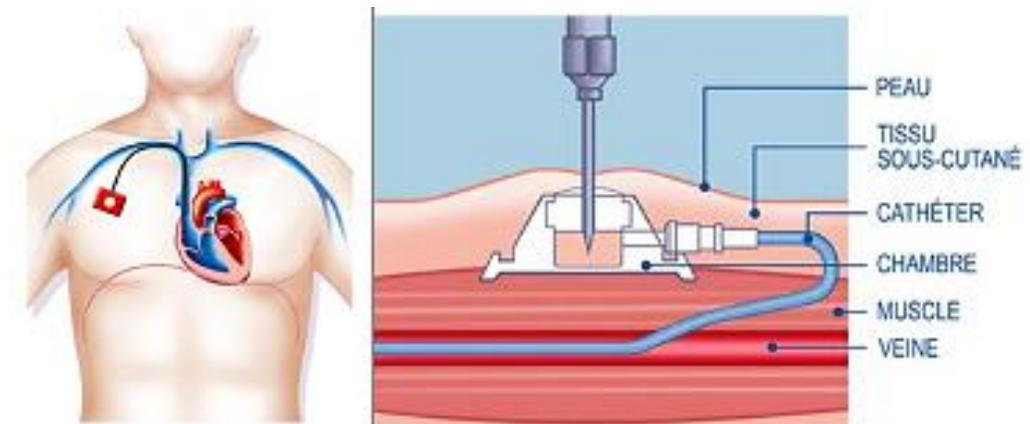
- La génération de dommages sur plusieurs cibles cellulaires simultanées est essentielle et nécessite l'association de molécules aux mécanismes d'action variés pour réduire le phénomène de résistance cellulaire.
- L'utilisation de médicaments avec des mécanismes de résistance cellulaire qui ne doivent pas se croiser.
- Associer des médicaments ayant un profil de toxicité varié permet d'éviter au maximum l'apparition d'effets secondaires, potentiellement graves (68).

La chimiothérapie est administrée en cures. Chaque période de traitement est suivie d'une période de repos thérapeutique ce qui permet aux cellules sanguines de retrouver un taux normal ou subnormal entre deux cures. Un cycle délimite la période qui s'étend du premier jour d'une cure jusqu'à la veille de la cure suivante et La durée totale d'une chimiothérapie est de 4 à 6 mois selon les schémas thérapeutiques utilisés d'un ensemble de 4 à 6 cures espacées de 3 semaines (69).

Les doses sont calculées en règle générale en fonction de la surface corporelle. Les doses pourront être adaptées au cours de cures suivantes en fonction des tolérances de l'organisme aux cytotoxiques (68).

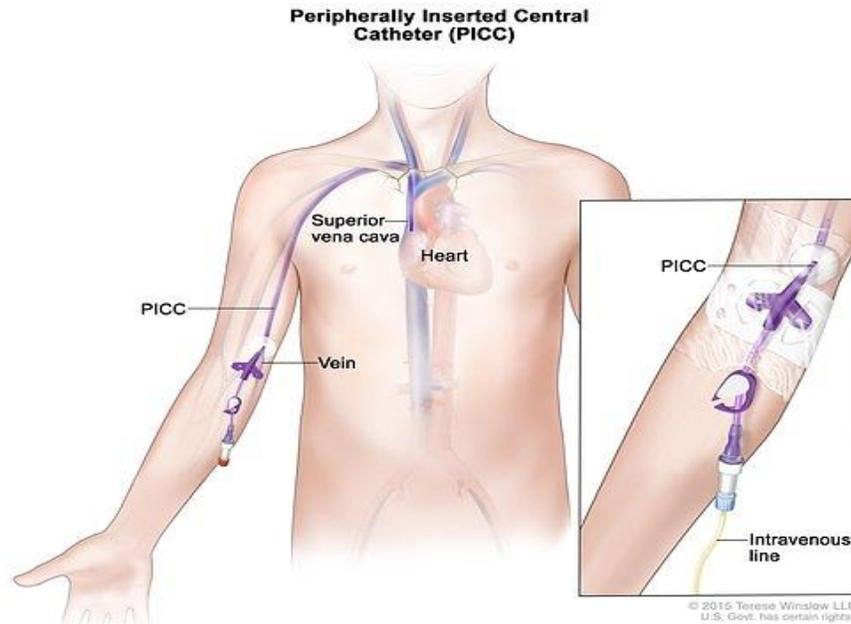
La forme galénique du traitement peut varier selon la molécule utilisée ; dans la plupart des cas, la chimiothérapie est administrée par voie intraveineuse. La chimiothérapie orale se prend sous forme de comprimés ou de gélules.

Étant donné que la ponction veineuse répétée et la toxicité du médicament injecté peuvent entraîner une infection ou une gêne au site d'injection, il est souvent décidé d'administrer le médicament au niveau d'une chambre implantable (Figure 12) également appelé port-à-cath ou PAC, quelques jours avant le début du traitement, le chirurgien place le CAP sous anesthésie locale ou générale au niveau des veines sus-claviculaires ou jugulaires (70).



**Figure 12** : Schéma d'une chambre à cathéter implantée en sous-cutanée (71).

Il s'agit d'un cathéter veineux central (figure 13) qui est inséré par voie périphérique dans les veines profondes du bras (veine brachiale, épihyse ou veine céphalique) et se termine au niveau de la veine cave supérieure (70).



**Figure 13** : Illustration du PICC Line (72).

## 6. Les schémas thérapeutiques

### 6.1. Chimiothérapie néo-adjuvante (CNA)

La chimiothérapie néo-adjuvante dite « première », ou encore d'induction, correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie) (73).

les protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante sont rapportés dans (ANNEXE 8) (74).

### 6.2. Chimiothérapie adjuvante

Une chimiothérapie adjuvante doit être débutée le plus tôt possible, particulièrement en cas de triple négatif ou HER2+ surexprimé (75).

Les protocoles de la chimiothérapie adjuvante sont rapportés dans (ANNEXE 9) (74,76).

### 6.3.Chimiothérapie des cancers de sein avancés

La chirurgie n'est pas systématique lorsque le cancer du sein est au stade métastatique, dans ce cas-là, elle est indiquée seule ou en association avec d'autres traitements médicamenteux (69).

Les protocoles de chimiothérapie métastatique HER+++ et HER- sont représenté dans (ANNEXE 10 ET ANNEXE 11) respectivement.

Les protocoles de chimiothérapie métastatique triple négatifs sont reportés dans (ANNEXE 12) (74).

## 7. Les protocoles les plus utilisés dans le cancer du sein (77).

Molécules	Dose mg/m <sup>2</sup>	Di	Volume	Temps	Voie
<b>cyclophosphamide</b>	600	0.9%nacl	250	1h	IV
<b>Epiribucine</b>	100	0.9%nacl	500	90min	IV
<b>5-fluoro uracile</b>	500	0.9%nacl	250	1h	IV

**Tableau 2** : Protocole Paclitaxel – trastuzumab.

Molécules	Dose mg/m <sup>2</sup>	Dilution	Volume	Temps	Voie
<b>Paclitaxel</b>	80	0.9%nacl	250	3h	IV
<b>trastuzumab</b>	2mg/kg	0.9%nacl	250	90	IV

**Tableau 3** : Protocole Épirubicine- docetaxel.

Molécules	Dose mg/m <sup>2</sup>	Dilution	Volume	Temps	Voie
<b>épirubicine</b>	75	0.9%nacl	500	1h	IV
<b>Docetaxel</b>	75	0.9%nacl	250	1h	IV

**Tableau 4** : Protocole (AC) Cyclophosphamide / doxorubicine.

Molécules	Dose mg/m2	Dilution	Volume	Temps	Voie
<b>cyclophosphamide</b>	600	0.9%nacl	500	1h	IV
<b>doxurobucine</b>	60	0.9%nacl	100	1h	IV

## 8. Surveillance du cancer du sein

### 8.1.En cas d'absence de récurrences

#### ✓ Clinique

L'examen clinique doit être très rigoureux, la palpation du sein conservé ou de la cicatrice de mastectomie (78).

#### ✓ Radiologique

Un suivi par mammographie annuel à vie (79). Si l'analyse est difficile (cicatrices difficiles à analyser, zones hétérogènes, seins denses), on associe dans ce cas une échographie à la mammographie déjà faite (80).

#### ✓ Biologique

Les différents marqueurs (CA15-3, ACE,) se sont révélés plus sensibles et plus spécifiques

Les autres bilans biologiques sont demandés selon la situation des patientes

- Bilan hépatique perturbé en cas de métastases hépatiques
- Calcémie et phosphatases alcalines en cas de métastases osseuses (81).

### 8.2.En cas de présence de récurrences

La récurrence signifie une reprise du *cancer* à partir de cellules cancéreuses qui n'ont pas été détruites par le traitement initial. Le cancer du sein expose à deux types de récurrences

#### ✓ Récurrences locales (Locorégionales)

La détection précoce d'une récidive locale a un effet bénéfique sur la survie. Selon une méta-analyse de 2009, si toutes les rechutes étaient détectées tôt, la mortalité pourrait être réduite de 17% à 28% (82).

✓ Récidives à distance (Métastatiques)

Le risque de récidive est principalement lié à l'index mitotique, au statut ganglionnaire initial et à la taille tumorale (83).

**8.3.La surveillance métastatique**

Il faut surtout interroger les patientes sur d'éventuels symptômes et effectuer les examens complémentaires adaptés :

- Devant des signes osseux : La scintigraphie osseuse L'IRM et la biopsie osseuse confirment souvent le diagnostic ;
- Devant une dyspnée ou une toux irritative : le scanner thoracique reste l'examen de référence pour le diagnostic de métastases pulmonaires ;
- Devant une suspicion des métastases hépatiques : L'échographie vient confirmer ou infirmer ce diagnostic. Un bilan biologique est aussi prescrit ;
- Devant des signes neurologiques : Une IRM cérébrale ou un scanner sont nécessaires ;
- Les métastases viscérales : Qu'elles soient ovariennes ou péritonéales, sont détectables par l'échographie, mais sont mieux précisées par le scanner abdominopelvien (84).



# ***CHAPITRE III***

***Toxicité de la chimiothérapie  
dans le cancer du sein***

## **1. La toxicité de la chimiothérapie**

Une évaluation des effets toxiques sur les tissus sains est indispensable afin d'adapter le traitement, de réajuster les doses et de prendre en charge d'éventuels effets indésirables.

Ces derniers peuvent être : immédiats, aigus, retardés ou bien chronique.

### **1.1.Toxicité hématologique**

#### **✓ Le mécanisme de toxicité**

Les principes actifs antitumoraux peuvent provoquer des anémies par destruction des cellules-souches hématopoïétique en voie de différenciation alors que les cellules souches auto renouvelables ne sont pas touchées. Ces anémies sont assez fréquentes mais souvent réversibles. Des anémies peuvent être apparaître aussi en cas de carence en acide folique avec les antifoliques notamment le méthotrexate (85).

Les antitumoraux sont dotés d'effets myélosuppresseurs directs, notamment les agents de dernière génération comme les taxanes, et vinorelbine, par différents mécanismes. Certains de ces molécules induisent une réduction de la production des globules rouges par la moelle osseuse. D'autres causent une diminution de la production de l'érythropoïétine (hormone stimulatrice de la synthèse des érythrocytes) en exerçant une action toxique sur les tubules rénaux (86). Ou par l'activation du système immunitaire secondaire à une prolifération tumorale (87).

#### **✓ Les conséquences**

Selon la lignée cellulaire, la toxicité hématologique se manifeste à différents moments. Les globules blancs (les neutrophiles surtout), sont principalement affectés du fait de leur prolifération cellulaire et de leur courte durée de vie (88).

La leuco-neutropénie est la première manifestation de la myélosuppression dont la gravité dépend de la sévérité de la durée de traitement et elle s'accompagne d'accidents infectieux (85).

**1.2.Toxicité digestive**

Les nausées et vomissements sont les effets indésirables les plus fréquents provoqués par les antitumoraux ; d'origine centrale par stimulation du centre du vomissement de l'area postrema ou périphérique par la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines lors de l'administration médicamenteuse. Il existe de grandes variations selon les principes actifs, les associations, les cycles de traitement, mais aussi selon les patients. En règle général, les nausées et les vomissements commencent d'une à quelques heures après l'administration du médicament, mais un effet retard peut se manifester avec un maximum d'intensité qui se situe entre 12 et 14 h pour le cisplatine et le cyclophosphamide et peut se poursuivre au-delà de 24 heures et jusqu'à une semaine pour le cisplatine.

Des atteintes muqueuses bucco pharyngées peuvent survenir par l'élimination des agents cytotoxique par voie salivaire (les alkylants). La mucite apparait souvent sous forme de stomatite surinfectée par une mycose buccale ou un herpès.

Les diarrhées sont d'origine multiple, elles peuvent être la conséquence d'un déséquilibre de la flore intestinale, ou suite à des colites à cytomégalovirus en cas d'immunodépression sévère.

Une constipation, des douleurs abdominales, des occlusions aiguës, des nécroses suite à des perforations abdominales avec les poisons du fuseau (la vincristine, la vinblastine, et la navelbine) (85).

**1.3.Toxicité cardiaque****✓ Le mécanisme de toxicité**

La cardiotoxicité induite par le traitement anti néoplasique est une cause importante de morbidité et de mortalité chez les survivants du cancer. Elle se manifeste par l'arythmie, l'hypertension, l'ischémie myocardique, la thromboembolie, l'insuffisance cardiaque, la dysfonction systolique et d'autres. cette toxicité est plus marquée avec les anthracyclines et le trastuzumab (89).

Au stade précoce, il y a des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) avec allongement de l'espace QT ; des troubles aigus du rythme avec asystolie peuvent survenir quelques heures après

l'injection. De manière tardive, apparaît une insuffisance cardiaque sévère, avec baisse de la force d'éjection ventriculaire (FEV) rebelle aux traitements habituels. Tous ces effets sont accompagnés de troubles hydroélectriques : hypokaliémie, h hyponatrémie (85).

✓ **Exemples de molécules cardiotoxiques et leurs mécanismes toxiques**

La toxicité cardiaque des anthracyclines est associée à plusieurs mécanismes. la formation des radicaux libres aboutit à la peroxydation des lipides des membranes mitochondriales et du réticulum sarcoplasmique étant donné que les cellules myocardiques sont riches en mitochondries et pauvres en enzymes protecteurs. Une toxicité directe sur les cellules cardiaques est aussi décrite en raison d'une haute affinité des anthracyclines avec les lipides membranaires. D'autres effets biochimiques sont notés. Il s'agit essentiellement d'une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium due aux perturbations de perméabilité, des conséquences énergétiques qui se traduit par l'altération de la fonction des enzymes de la chaîne respiratoire, et à la modification des protéines contractiles (90). L'association doxorubicine-cyclophosphamide majore les effets cardiotoxiques des anthracyclines.

Le paclitaxel peut provoquer un trouble important de la conduction cardiaque qui nécessite la mise en place d'une surveillance cardiaque continue lors des cures suivantes (85).

#### **1.4.Toxicité rénale**

La toxicité rénale des agents cytotoxiques peut être le résultat de modification hémodynamique. Les anomalies associées à une fonction tubulaire rénale altérée (anomalies acido-basiques et électrolytiques).

✓ **Les conséquences**

L'atteinte rénale la plus fréquente au cours du traitement anti néoplasique est l'insuffisance rénale aiguë (IRA) caractérisée par une élévation rapide de la créatininémie. L'IRA peut survenir au bout d'une semaine ou plus, particulièrement si le patient a continué le traitement après le début des symptômes. La plupart des épisodes de dysfonction rénale aiguë sont réversible avec retour à la fonction rénale basale quand le traitement est arrêté. Cependant, des lésions rénales chroniques existantes conduisant à une insuffisance rénale terminale (91).

Les mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 5** : Mécanisme de toxicité rénale.

<b>Molécules</b>	<b>Mécanisme physiopathologique impliqué</b>
cisplatine, cyclophosphamide	Insuffisance rénale fonctionnelle
gemcitabine, 5 fluoro-uracile,	Syndrome hémolytique et urécémique
Vincristine	Anomalies de bilan de l'eau hyponatrémie
Cisplatine	Néphropathie immunoallergique

### **1.5.La toxicité hépatique**

Les pathologies hépatiques d'origine médicamenteuse sont fréquentes, polymorphes dans leur présentation et dans leur diagnostic (92).

La physiopathologie des hépatotoxicités médicamenteuses reste imparfaitement connue pour de nombreuses substances, dans la plupart des cas, le mécanisme de la toxicité est idiosyncratique, c'est-à-dire non lié à la dose, ni à la voie d'administration (93).

les travaux de recherche récents ont permis d'en dénombrer certains mécanismes (94). Parmi ceux-ci, la formation de métabolites réactifs de haute énergie interférant directement avec le fonctionnement enzymatique cellulaire ou indirectement par la formation d'adduits avec diverses protéines ou acides nucléiques, joue un rôle important. Le métabolite formé peut modifier la perméabilité de la membrane cellulaire et permettre l'afflux de calcium responsable d'une altération du réseau des filaments d'actine ou se fixer à certains transporteurs canaliculaires et induire une cholestase. Par l'intermédiaire de sa fixation à une protéine cellulaire, il est également susceptible de jouer le rôle de néo-antigène et induire une atteinte hépatique immunologique de type humoral ou cellulaire (92).

#### **✓ Exemples de molécules hépatotoxiques**

Le méthotrexate manifeste fréquemment une toxicité hépatique avec élévation des transaminases (cytolyse) le plus souvent réversible et, en cas de traitement prolongé, de

forte dose ou d'irradiation du foie, développement d'une hépatite chronique voire d'une fibrose ou d'une cirrhose (85).

Le fluorouracile a été associé à une stéatose hépatique secondaire aux traitements chimiothérapeutiques (95).

### **1.6.Toxicité neurologique**

#### **✓ Le mécanisme de toxicité**

La toxicité neurologique centrale des médicaments cytotoxiques est en rapport avec leur capacité à traverser la barrière hématoencéphalique (BHE). Les médicaments diffusant facilement sont ceux dont la toxicité neurologique est la plus importante. Cette diffusion dépend de la taille des molécules (poids moléculaire < 200), de leur liposolubilité, et de leur liaison aux protéines plasmatiques.

les conséquences induites par les médicaments chimiothérapeutiques sur le système nerveux reposent sur des signes cliniques peu spécifiques : troubles de la conscience, convulsions, anomalies du comportement, déficit moteur (96).

#### **✓ Exemples des molécules induisant une neurotoxicité**

Des neuropathies périphériques accompagnées de perte de goût et de sensibilité sont signalées après des traitements prolongés (4 à 7 mois) avec les complexes de platine

Les alcaloïdes de vinca provoquent des atteintes sensorielles avec paresthésie, névrite périphérique, abolition des réflexes ostéotendineux, iléus paralytiques, crises convulsives (exp : la vincristine, d'où une nécessité d'un traitement antiépileptique), céphalées, et un syndrome dépressif. Le cyclophosphamide peut provoquer une sécrétion accrue d'hormone antidiurétique (85).

**1.7. Toxicité métabolique et endocrinienne**

La toxicité métabolique des agents cytotoxiques peut apparaître sous forme de plusieurs troubles. Une hyper uricémie peut survenir en cas de lyse tumorale importante (85).

Dans la prise en charge cytotoxique du cancer du sein chez les patientes, des conséquences ovariennes sont notées, et qui peuvent aller d'un simple trouble de la maturation folliculaire à une destruction folliculaire complète avec infertilité définitive (97). Cependant l'effet ovarien le plus fréquent est l'insuffisance ovarienne chimio-induite (IOCI) chez les femmes en âge de procréer qui se traduit cliniquement par la survenue d'aménorrhée plus ou moins réversible (98).

L'ACI (aménorrhée chimio induite) est définie par l'absence de règle pendant une durée de 12 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (99). L'incidence de l'ACI est comprise entre 0 et 96 % pour les protocoles basés sur les anthracyclines, de 42,2 à 71 % pour le protocole CMF, et de 50 à 77 % pour le protocole FEC (100). Par ailleurs, l'adjonction des taxanes aux anthracyclines a un effet encore indéterminé sur la fonction ovarienne (101).

Les multiples protocoles de polychimiothérapie utilisés chez les patientes dans le traitement du cancer du sein aux stades précoces rendent difficile l'incrimination d'un médicament précis dans la survenue de l'ACI (102).

Les effets sexuels de la chimiothérapie sont constants mais semblent réversibles (103).

**2. Exploration biologique des toxicités de la chimiothérapie cytotoxique****2.1. Perturbation du bilan hématologique**

L'anémie chimio-induite (ACI) est définie par un taux d'hémoglobine (Hb) < 12 g/dL chez un patient ayant un cancer en cours de chimiothérapie, après avoir écarté et corrigé les autres étiologies.

L'évaluation de l'anémie se fait par un bilan initial inclut la numération formule sanguine. Après avoir éliminé un saignement, en fonction du contexte

clinico-biologique, il faut rechercher un déficit nutritionnel (fer sérique, coefficient de saturation de la transferrine, ferritinémie, vitamine B12, folates), une hémolyse (test de Coombs, haptoglobine), une dysfonction rénale (fonction rénale) ou thyroïdienne (TSH), voir une cause inflammatoire (VS, CRP)(104).

Selon le taux d'Hb, le National Cancer Institut propose une classification de l'anémie en fonction de sa sévérité présentée dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 6** : Classification de l'anémie.

Grade de l'anémie	Grade 1 (léger)	Grade 2 (modéré)	Grade 3 (sévère)	Grade 4 (très sévère)	Grade 5
Taux d'hémoglobine	Hb $\leq$ 10 g/dL	Hb est entre 8 et 10 g/dL	Hb est entre 6.5 et 8 g/dL	Hb $<$ 6.5 g/dL	Cause un décès

## 2.2. Perturbation du bilan hépatique

Le traitement antitumoral est associé à une hépatotoxicité, cette toxicité se présente par une perturbation du bilan hépatique. Le risque de toxicité hépatique est d'autant plus important que les traitements antinéoplasiques sont utilisés en association ou qu'ils sont complétés par une radiothérapie.

Mis à part les anticancéreux une prescription quotidienne d'une multitude de médicaments dans la prise en charge de cancer possédants aussi un risque hépatique (antiémétiques, antibiotiques, antalgiques).

Si la toxicité du traitement antitumoral reste l'hypothèse principale, il est important de distinguer entre une atteinte cholestatique, cytolytique ou mixte. Ces atteintes sont définies par une augmentation des ALAT ou PAL seuls au-dessus d'un certain seuil, ou du rapport (ALAT/limite supérieur de la norme (LSN)) / (PAL/LSN) (R). L'atteinte est cytolytique si les ALAT  $\geq$  5 fois la limite normale ou R  $>$  5, cholestatique si les PAL  $\geq$  2 fois au-dessus la norme ou R  $<$  2.

Dans la majorité des cas, la perturbation du bilan hépatique sous traitement anticancéreux n'est pas sévère, mais des cas d'hépatite fulminante ont été rapportés (93).

L'évaluation de la sévérité est réalisée selon le Common Terminology Criteria, for Adverse Events (CTCAE) développé par le National Cancer Institute est représentée dans (ANNEXE 13).

### **2.3.Perturbation du bilan rénal**

La fonction rénale des patients atteints de cancer est fréquemment altérée par les agents anticancéreux. Ils reçoivent souvent des thérapeutiques antalgiques dont des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et/ou des antibiotiques qui peuvent potentialiser cette toxicité.

Les données récentes sur le sujet font apparaître deux situations différentes, celles qui sont liées à l'utilisation de produits largement néphrotoxiques comme le cisplatine, l'autre associée à l'apparition d'un effet secondaire beaucoup plus rare mais grave, comme par exemple un syndrome hémolytique et urémique qu'il faut savoir dépister pour arrêter le traitement en cause précocement.

L'évaluation de la fonction rénale se fait par la mesure du DFG qui semble être difficile chez le sujet cancéreux. Les apports protidiques faibles et l'état d'hydratation variable chez ces derniers, rend l'urée peu utiles pour le dépistage de l'insuffisance rénale dans le contexte de patients atteints de cancer car son taux dépend des apports et du catabolisme protéique ainsi que l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui conditionne l'importance de sa réabsorption tubulaire.

La clairance de l'inuline est la méthode qui donne la meilleure évaluation de la filtration glomérulaire et donc de la fonction rénale. Cependant, son coût et les difficultés de sa réalisation la rendent inutilisable en pratique clinique quotidienne (105).

La cystatine C est une alternative intéressante pour le dépistage de l'insuffisance rénale notamment chez le sujet atteint de cancer (106). Elle n'est pas influencée par les variations physiologiques comme l'état nutritionnel, la masse musculaire, et l'âge. Mis à part l'insuffisance rénale, sa concentration plasmatique n'est pas modifiée dans d'autres états physiopathologiques comme l'inflammation ou la maladie cancéreuse.

L'évaluation de la fonction rénale va donc être basée en première intention sur le dosage de la créatinine et l'évaluation de la clearance de la créatinine. Malgré qu'une altération précoce de la fonction rénale n'est pas dépistée par le dosage de la créatininémie, car la relation entre la créatininémie et le débit de filtration glomérulaire n'est pas linéaire, pourtant même une altération modérée de la filtration glomérulaire peut nécessiter une adaptation de la posologie du médicament (105).

La toxicité rénale aiguë du cisplatine se présente par un effet initial hémodynamique avec baisse du débit sanguin rénal, suivi d'une atteinte tubulaire attestée par l'existence d'une enzymurie (N-acétyl-glucosaminidase et bêta-2-microglobuline). Celle-ci s'associe à une hypomagnésémie sévère (107). Avec une faible protéinurie, et un trouble de la concentration des urines qui peut apparaître très précocement (108).

#### **2.4.Perturbation du bilan hormonal**

Des conséquences ovariennes sont notées, après un traitement antinéoplasique du cancer du sein. L'effet ovarien le plus fréquent est l'insuffisance ovarienne chimio-induite (IOCI) (98).

A decorative orange banner with a wavy, ribbon-like shape, centered on the page. The banner has a slight gradient and a thin dark outline.

***PARTIE PRATIQUE***

A decorative orange banner with wavy, undulating edges, centered on the page. The banner has a slight gradient and a thin dark outline.

***MATÉRIELS ET  
MÉTHODES***

## 1 MATÉRIELS ET MÉTHODES

### 1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective du type descriptif, portant sur la recherche d'éventuelles perturbations biologiques induite par la chimiothérapie dans une population atteinte d'un cancer du sein et suivie au centre de lutte contre le cancer de Draa-Ben-khedda, Tizi-Ouzou.

### 1.2 Lieu d'étude

Notre étude a été menée au niveau du service d'oncologie, du centre de lutte contre le cancer à DBK Tizi-Ouzou, et le laboratoire central de biochimie du CHU de Tizi-Ouzou.

### 1.3 Durée d'étude

Notre étude a été réalisée durant une période de six mois du 26 décembre 2021 au 26 mai 2022.

### 1.4 Population d'étude

#### 1.4.1 Taille d'échantillon

La taille d'échantillon n'a pas été calculée, car on a pris toutes les patientes qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion choisis pendant la période de stage au niveau du CLCC, et les prélèvements ont été effectués à différentes cures de C1 à C8 selon les cas.

Nous avons recruté 55 patientes de différentes régions.

#### 1.4.2 Protocoles thérapeutiques utilisés

Durant notre étude, les patientes ont été traitées par cinq (05) différents protocoles. Ces traitements ont été utilisés soit en adjuvant ou en néo-adjuvant. Les protocoles utilisés sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1** : Répartition des patientes selon les protocoles.

Protocoles	Nombre de patientes
<b>4AC/4TXT</b>	34
<b>3FEC/3TXT</b>	5
<b>TXT/TRASTUZUMAB</b>	7
<b>FEC</b>	3
<b>AC</b>	6

**1.4.3 Critères d'inclusion**

- Sexe féminin ;
- Femmes diagnostiquées d'un cancer du sein quel que soit le type et le stade ;
- Patientes sous chimiothérapie.

**1.4.4 Critères d'exclusion**

- Présenter une contre-indication à la chimiothérapie ;
- Avoir un cancer de sein traité uniquement par une hormonothérapie ou thérapie ciblé ;
- Avoir des difficultés de prélèvement ;
- Consentement des patientes ;
- Avoir une dysthyroïdie.

**1.5 Équipements et consommables**

- Centrifugeuse ;
- Congélateur à -4°C ;
- Automate Cobas 6000, Cobas e 411.
- Tubes de prélèvement héparines ;
- Tubes secs ;
- Bouchon pour tube ;
- Portoir à tube ;
- Pipette graduée ;
- Embout bleu 1000 UI ;
- Gants, coton et compresse ;
- Garrot.

**1.6 Méthode de collecte des données****1.6.1 Collecte des renseignements cliniques**

Nous avons eu recours aux dossiers médicaux des patientes et utilisé une fiche de renseignements (voir ANNEXE 14) qui a porté les critères socio-épidémiologiques, ainsi que les données cliniques.

**1.6.2 Collecte du bilan biologique**

Un bilan pré-thérapeutique est fait avant chaque cure par les patientes. C'est ainsi que nous avons obtenu les résultats qui figuraient dans leur dossier, et un autre bilan a été fait au niveau du laboratoire central de biochimie du C.H.U de Tizi-Ouzou.

**1.6.2.1 Collecte des prélèvements et leur acheminement**

Les échantillons ont été prélevés par le personnel paramédical du CLCC de DBK juste avant la cure de chimiothérapie dans des tubes héparines.

Plusieurs points ont été maîtrisés lors du prélèvement

- Le tube de prélèvement doit être un tube héparines.
- L'identification du tube par le nom de la patiente, la date et le numéro de la cure.
- L'utilisation d'un matériel stérile à usage unique.

L'acheminement des tubes au laboratoire du Centre de lutte contre le cancer (CLCC) a été réalisé juste après le prélèvement, en respectant les bonnes pratiques de préservation ; mettre les tubes en position verticale et réaliser des retournements.

La centrifugation à (4000 rpm/3 min) a été réalisé afin de récupérer le plasma qui est ensuite pipeté dans un tube sec préalablement étiqueté.

Les tubes secs sont directement conservés dans le congélateur du laboratoire du (CLCC) à une température de -4°C.

Après avoir obtenu tous les échantillons nécessaires à l'étude, ils ont été transportés dans une glacière au laboratoire central de biochimie du CHU Tizi-Ouzou afin de procéder à la détermination biochimique.

### 1.7 Méthodes d'analyses des paramètres biologique

Une NFS faite dans un laboratoire d'analyses privé est apportée par les patientes avant chaque consultation chez le médecin. Les méthodes et les réactifs utilisés au niveau du laboratoire de biochimie du CHU Tizi-Ouzou sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2** : Les différentes méthodes d'analyses des paramètres biologiques.

Paramètres biologique	Unités	Valeurs de référence	Méthodes
Urée	g/l	0,10 – 0,50	Enzymatique
Créatinine	mg/L	6 – 13	Méthode de Jaffé, cinétique, IFCC-IDMS Standardized
ASAT	UI/l	5 – 34	Enzymatique, UV avec P5P, IFCC.
ALAT	UI/l	0 – 55	Enzymatique, UV avec P5P, IFCC.
Bilirubine totale	mg/l	0 – 12	Colorimétrique, Diazonium Ion.
Bilirubine directe	mg/l	0 – 3	Colorimétrique, Diazotation,
PAL	UI/l	40 – 270	Colorimétrique, PNPP, Tampon AMP.
Gamma GT	UI/l	0 – 30	Colorimétrique enzymatique, IFCC.
Glycémie	g/l	0,7 - 1,1	Enzymatique (Trinder)
TSH	μUI/ml	0,27 – 4,2	Electrochimiluminescence immunoassay
Acide urique	mg/l	24 – 70	Colorimétrique, Uricase.
Fer	μg/dl	33 – 193	Colorimétrique, Ferrozine-sans déprotéinisation
Albumine	g/l	34 – 50	Colorimétrique, Vert de bromocrésol
Taux de protide	g/l	60 – 80	Colorimétrique, Biuret, serum blank, end point

### 1.8 Méthodes statistiques

Les données relatives aux patients ont été classées dans Microsoft Excel 2013, puis traitées par le logiciel SPSS destiné à des fins statistiques.

Les moyennes et les proportions ont été utilisées pour la description des valeurs numériques et qualitatives respectivement.

Le test t de Student et les tests non paramétriques ont été utilisés pour la comparaison statistique, une valeur de  $p < 0,05$  représentait une différence statistiquement significative.

### **1.9 Considération éthique**

La réalisation de notre étude a été autorisée par la sous-directrice du Centre de lutte contre le cancer DBK, Tizi-Ouzou (CLCC), le chef du service de chimiothérapie et le chef de service du laboratoire d'urgence du CLCC. Elle s'est faite dans le respect strict des règles de prélèvements, l'anonymat des patientes ainsi que la confidentialité de leurs données.



***RÉSULTATS***

## 2 RÉSULTATS

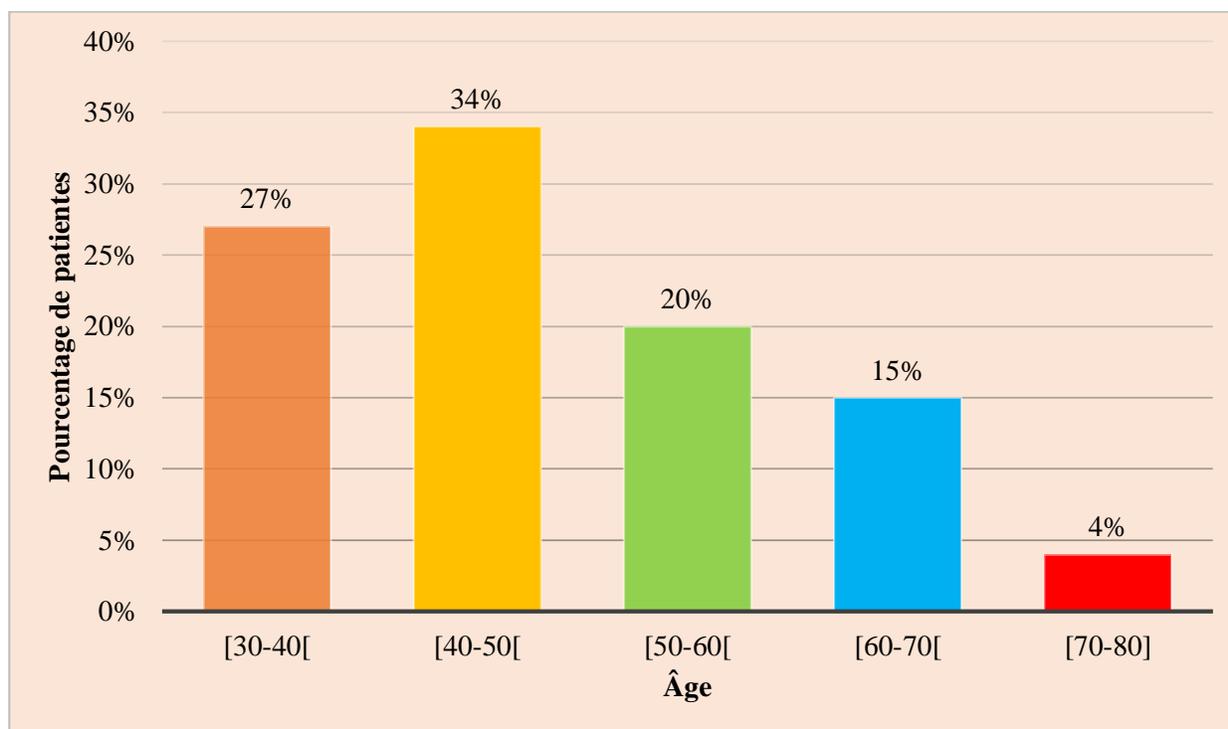
### 2.1 Profil anthropo-clinique des patientes

#### 2.1.1 Âge

Nous avons organisé notre population de patientes en 5 tranches d'âge. Chaque tranche correspondant à une durée de 10 ans.

La moyenne d'âge des patientes de notre étude est de 47 ans avec un âge minimum de 30 ans et un âge maximum de 80 ans.

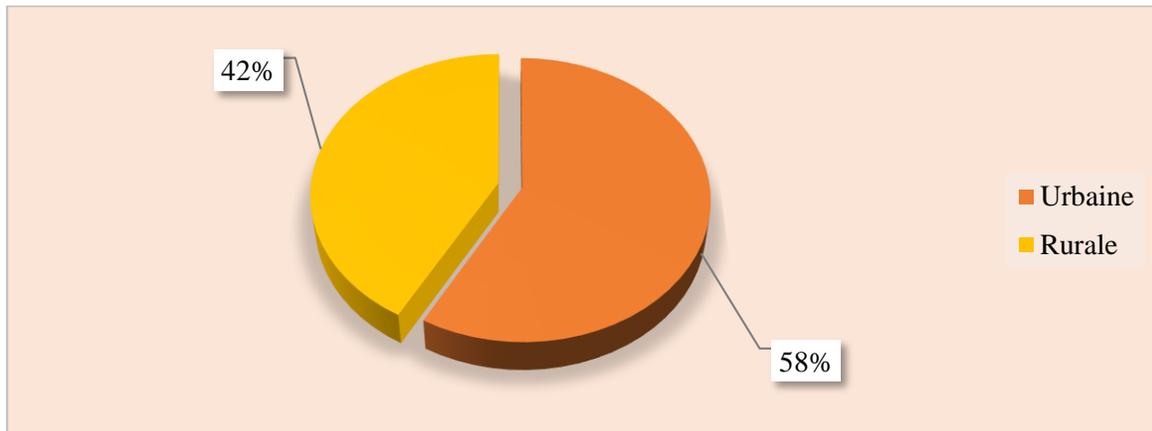
La majorité des patientes appartient aux tranches d'âge [40-50[ et [30-40[ avec des fréquences respectives de 34% et 27%.



**Figure 14** : Répartition de la population d'étude selon l'âge

**2.1.2 Provenance des patientes**

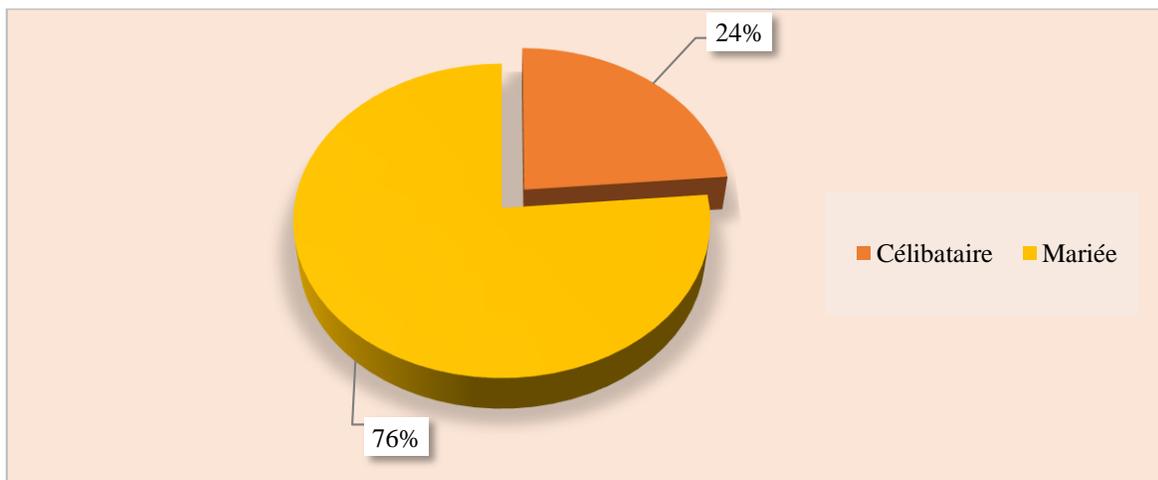
Dans la population de notre étude 58% des patientes proviennent des zones urbaines, tandis que 42% des patientes proviennent des régions rurales.



**Figure 15 :** Répartition des patientes selon la provenance

**2.1.3 État matrimonial**

Plus de trois quarts de patientes sont mariées avec une fréquence de 76%.



**Figure 16 :** Répartition des patientes selon l'état matrimonial

### 2.1.4 Âge de mariage

La médiane d'âge de mariage est de 22.5 ans avec un âge minimum de 15 ans et un âge maximum de 55 ans. On observe aussi que la majorité de nos patientes se sont mariées entre 15 et 25 ans.

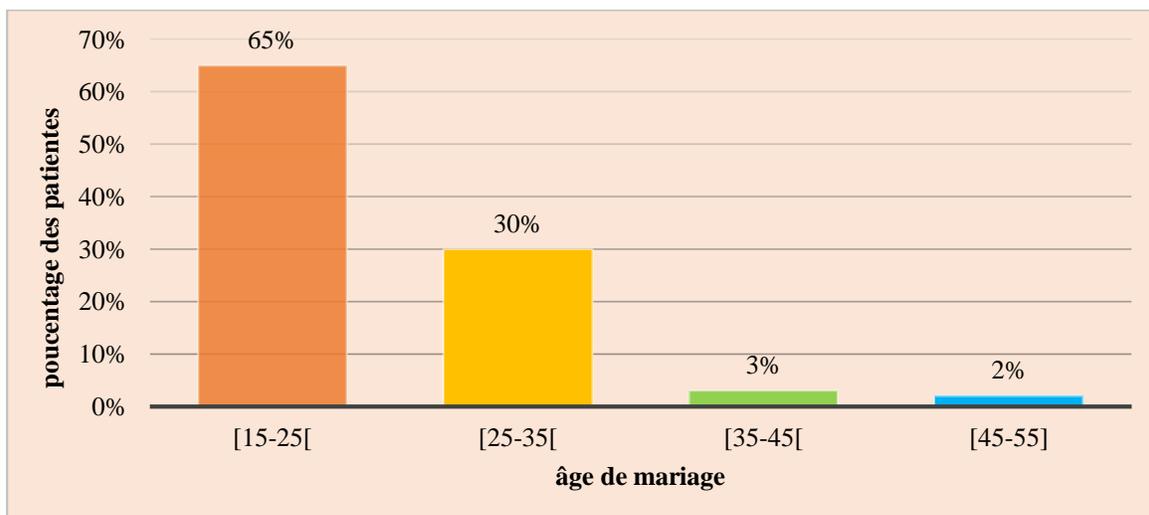


Figure 17 : Répartition des patientes selon l'âge de mariage

### 2.1.5 Âge de la première grossesse

La médiane d'âge de la première grossesse des patientes de notre étude est de 27 ans avec des extrêmes de 18 ans et 40 ans. La plupart des patientes ont fait leur première grossesse avant l'âge de 30 ans avec un pourcentage de 78%.

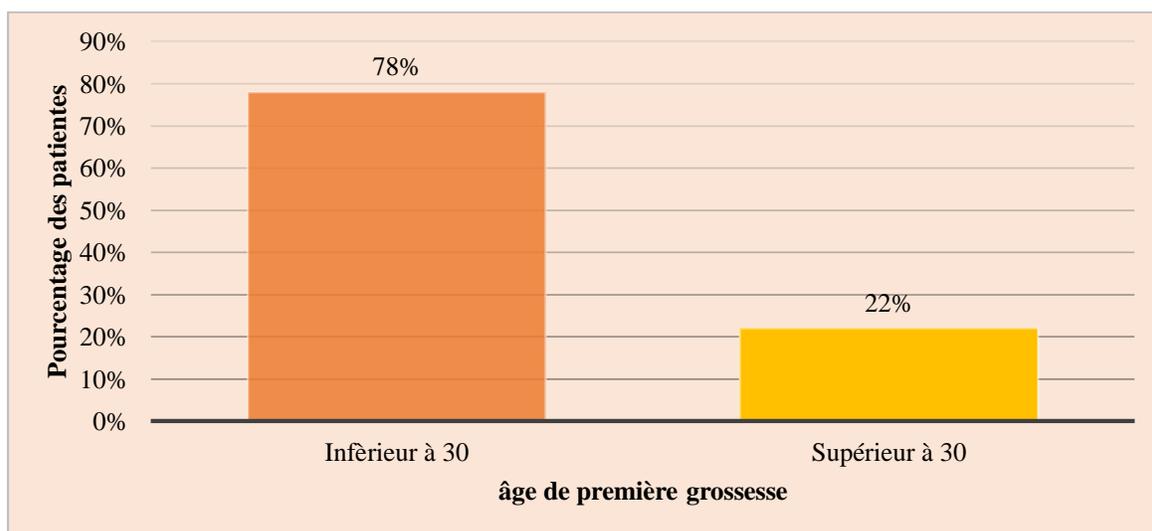


Figure 18 : Répartition des patientes selon l'âge de leur première grossesse.

### 2.1.6 Nombre d'enfants

Parmi les 55 femmes, 37 femmes sont multipares. Elles constituent la majorité avec une fréquence de 67%. 13 femmes sont nullipares soit environ 24 % et 5 femmes sont pauci pares ( $\leq 2$  pares) soit 9%.

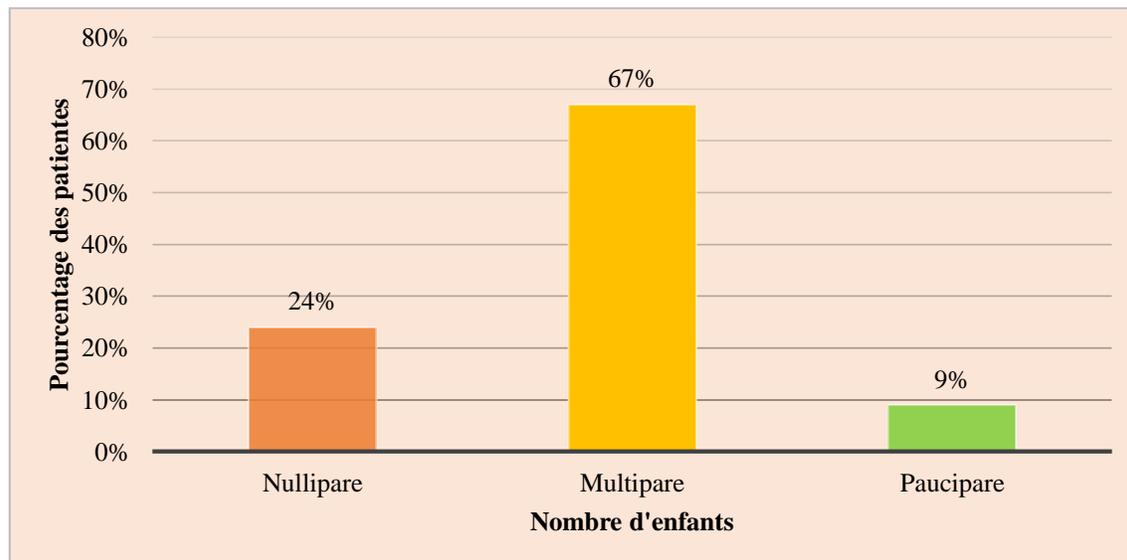


Figure 19 : Répartition des patientes selon le nombre d'enfants

### 2.1.7 Antécédent d'allaitement au sein

Parmi les 55 femmes, 34 femmes ont allaité au sein soit 62%, et 21 cas n'ont pas allaité au sein soit 38%.

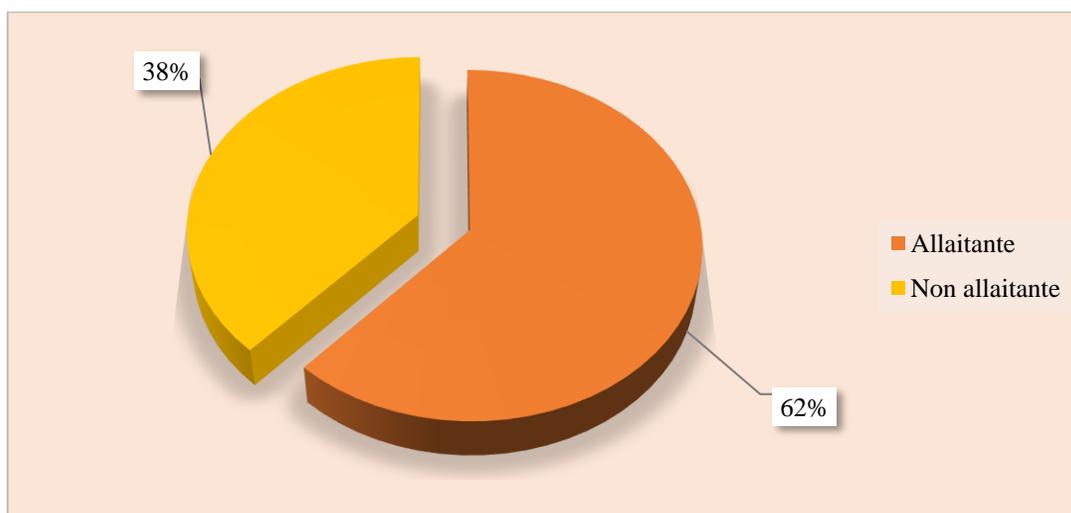


Figure 20 : Répartition des patientes selon l'antécédent d'allaitement

### 2.1.8 Statut ménopausique

Plus de la moitié des patientes de notre étude sont ménopausées avec une fréquence de 58%.

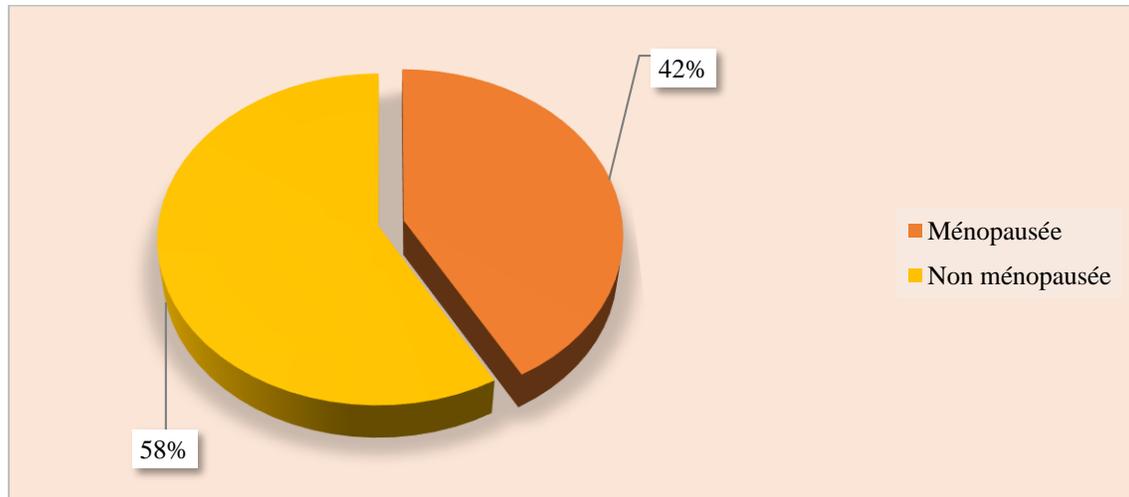


Figure 21 : Répartition des patientes selon le statut ménopausique

### 2.1.9 Poids

Le poids moyen des patientes est de 74.23 kg avec un poids minimum de 43kg et un poids maximum de 143kg. La plupart des patientes ont un poids situé dans l'intervalle [63-83[ avec une fréquence de 42%.

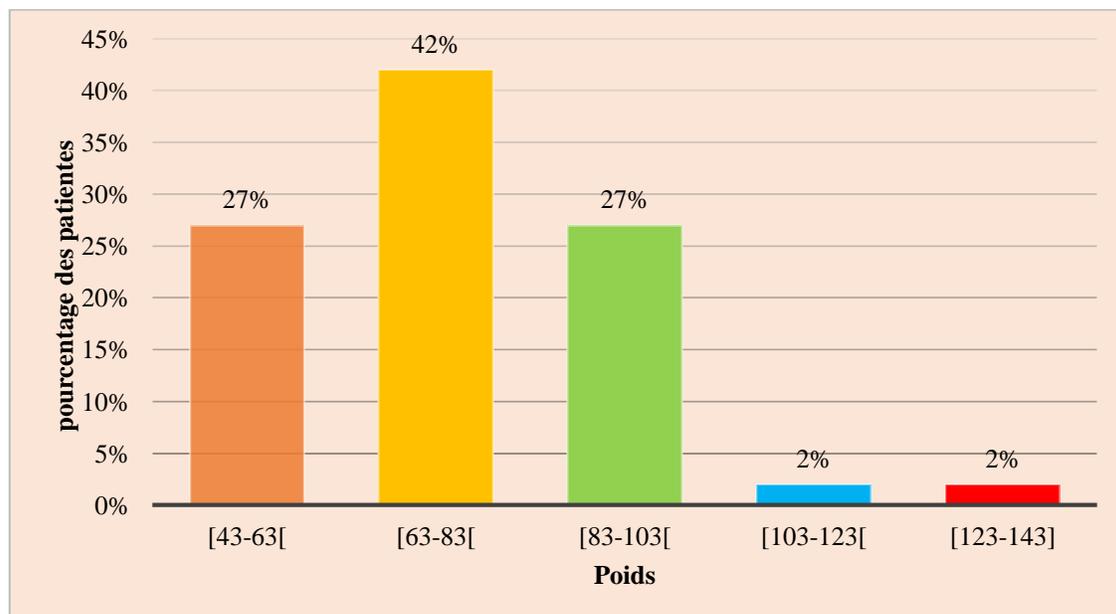


Figure 22 : Répartition des patientes selon le poids.

### 2.1.10 Taille

Dans notre population d'étude, la taille moyenne est de 159 cm avec une taille minimale de 145cm et maximale 175cm. La majorité des patientes ont une taille située dans l'intervalle [155-165[ avec une fréquence de 65%.

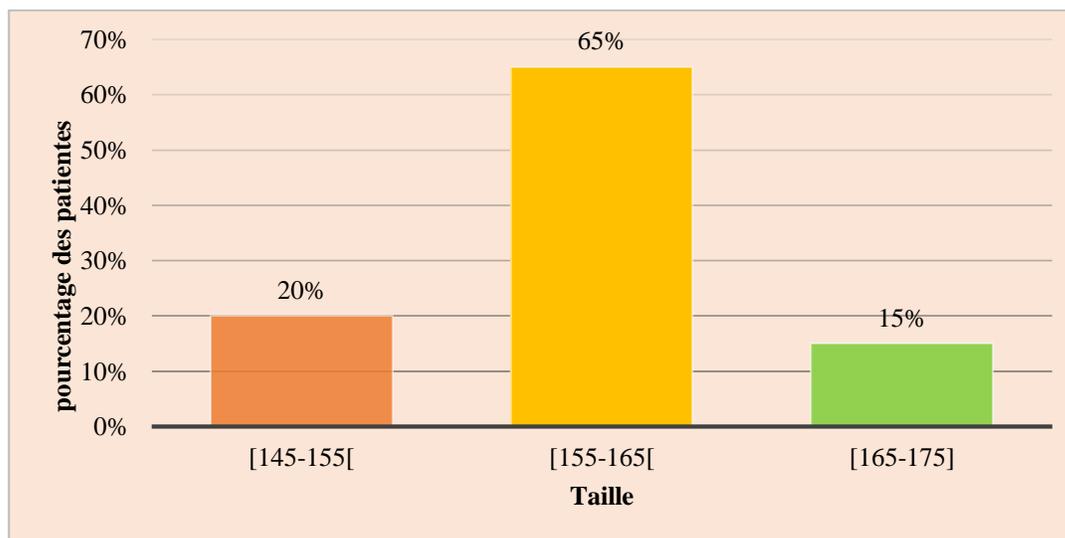


Figure 23 : Répartition des patientes selon la taille

### 2.1.11 Indice de masse corporelle

Nos résultats montrent que la majorité des patientes de notre étude présentent un surpoids ou une obésité modérée avec des fréquences respectives de 34% et 29%, tandis que 22% des patientes ont une corpulence normale et 9% présentent une obésité sévère.

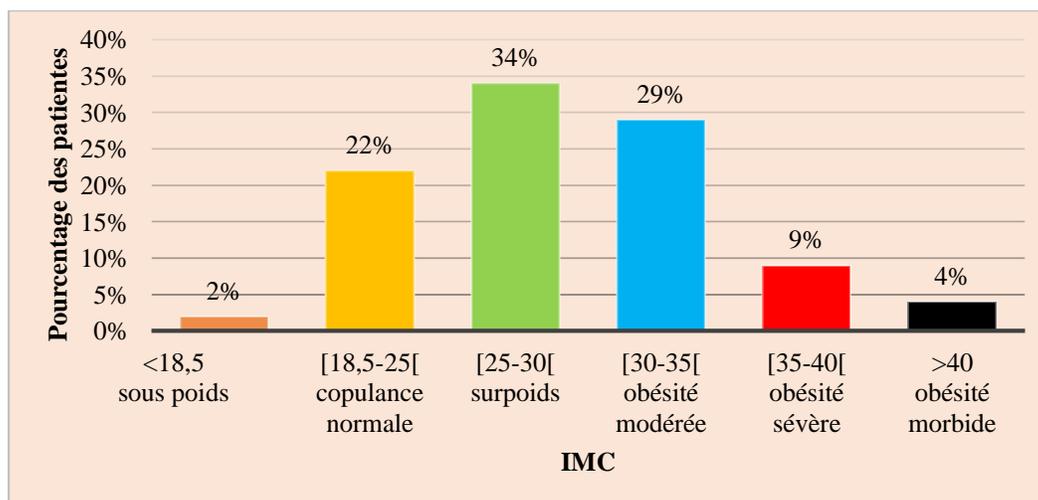
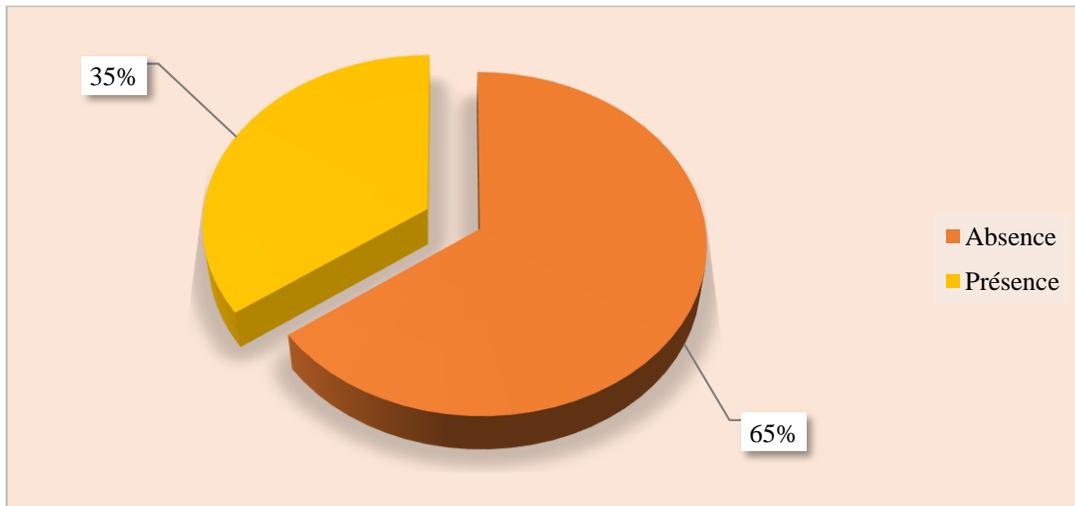


Figure 24 : Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle

**2.1.12 Les antécédents chirurgicaux**

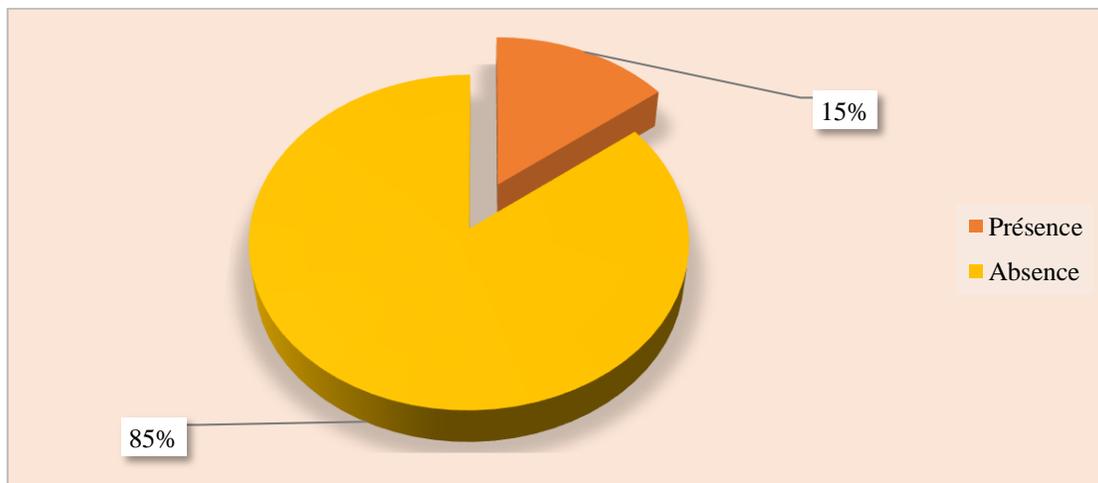
La plupart des patientes de notre étude ne présentent aucun antécédent chirurgical tels que la césarienne et la mastectomie avec un pourcentage de 65%.



**Figure 25** : Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux

**2.1.13 Les antécédents médicaux**

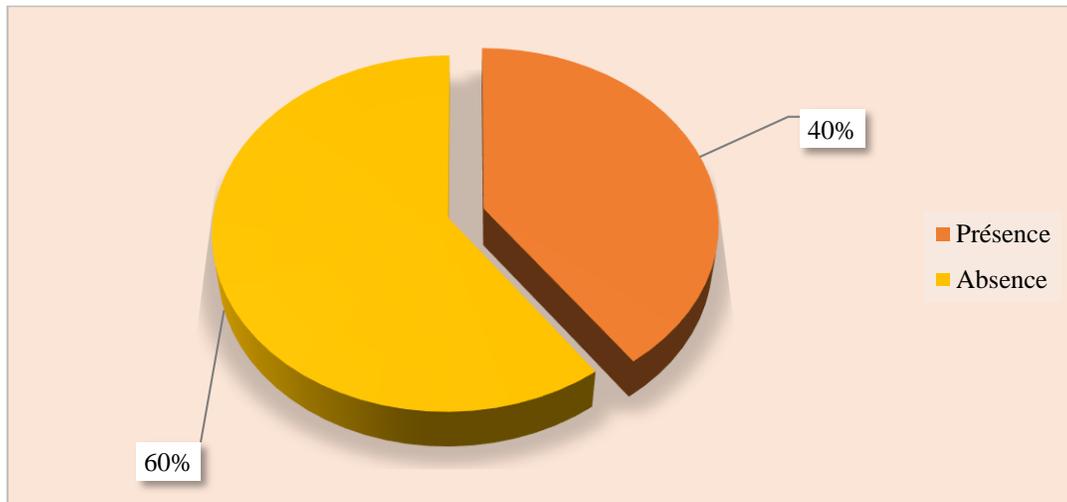
Les résultats de notre étude montrent que la majorité des patientes (85%) ne représentent aucun antécédent médical tels que le diabète, l'arthrose et l'hypertension artérielle.



**Figure 26** : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux

**2.1.14 Les antécédents familiaux de cancer**

Absence d'antécédents familiaux de cancer chez la plupart des patientes avec une fréquence de 60%, et présence de ces derniers chez 40% des patientes.

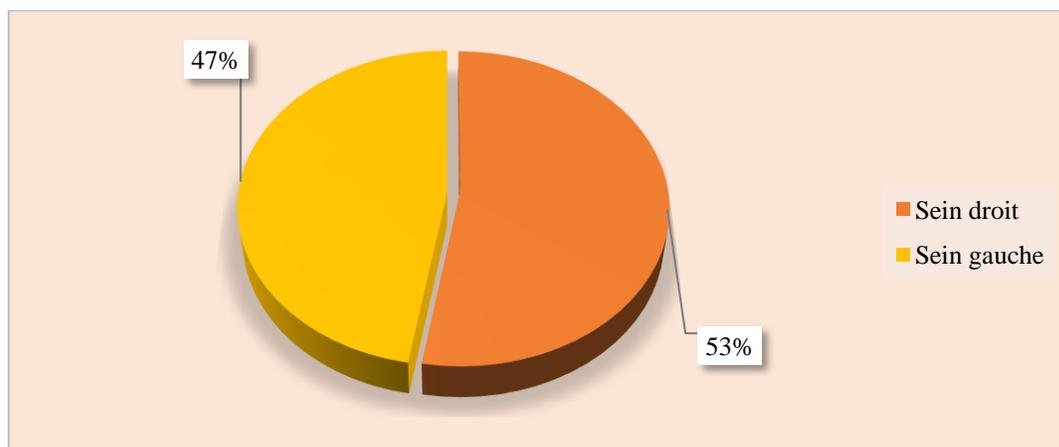


**Figure 27** : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux de cancer

**2.2 Répartition des patientes selon l'aspect clinique**

**2.2.1 Localisation de la tumeur**

Dans notre étude, 47% ont une tumeur au sein gauche, contre 53% au côté droit et 0% d'atteinte bilatérale.



**Figure 28** : Répartition des patientes selon la localisation du cancer de sein.

### 2.2.2 Les circonstances de découverte de la maladie

La grande majorité des cas de cancer du sein est découverte par un signe clinique orienteur avec 67% par autopalpation, 5% par douleurs mammaires. D'autre part, 28 % des patientes ont découvert leur maladie suite à un dépistage (organisé, individuel).

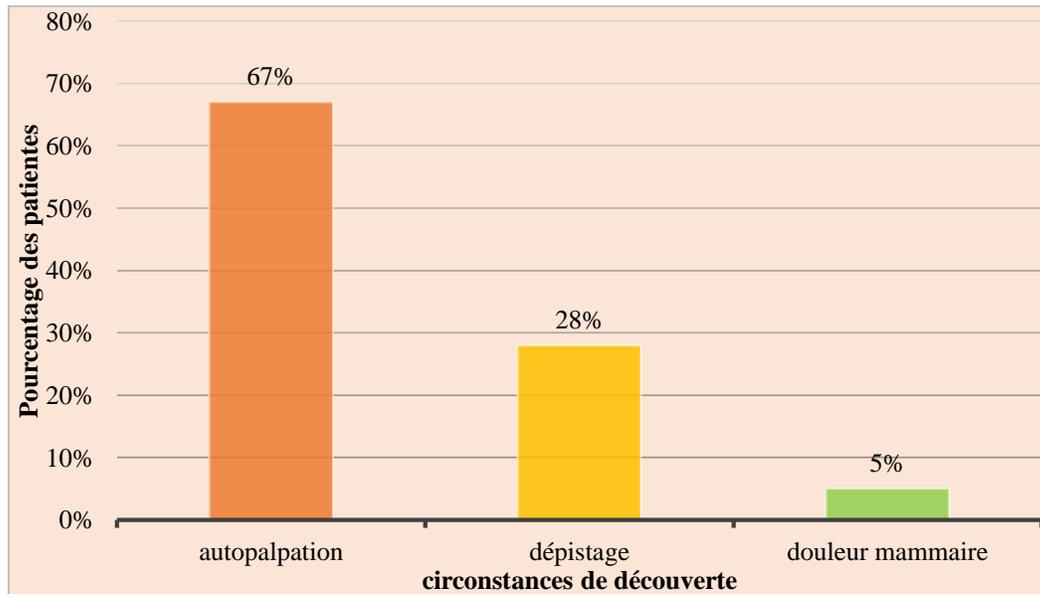


Figure 29 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte de la maladie

## 2.3 Profil anatomo-pathologique

### 2.3.1 Taille tumorale T de la classification TNM

T1 (Tumeur inférieure à 20 mm), T2 ( $2\text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5\text{ cm}$  dans sa plus grande dimension), T3 (Tumeur  $> 5\text{ cm}$  dans sa plus grande dimension), T4 (Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a)T4a, soit à la peau (b) T4b).

Nos résultats montrent que la taille tumorale de type T2 est retrouvée chez 43% des tumeurs des patientes de notre série.

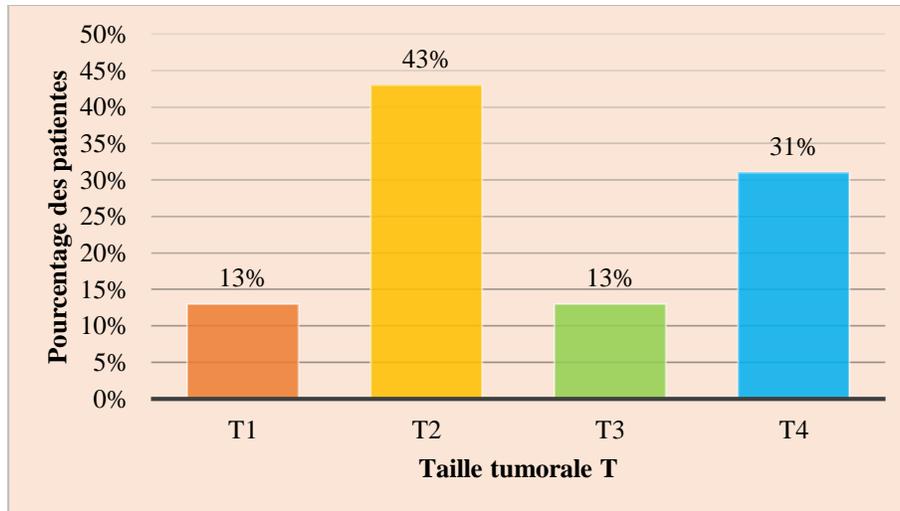


Figure 30 : Répartition des tumeurs en fonction de la taille tumorale T

### 2.3.2 Grade SBR

Le grade SBR II et III sont les plus prédominants dans notre étude. Alors que le grade I qui est de bon pronostic ne représente que 6%.

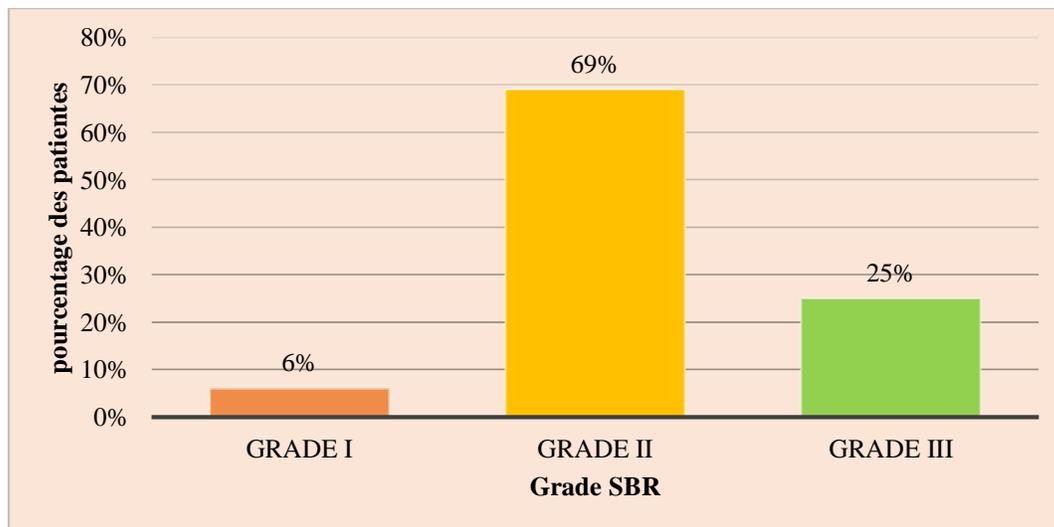


Figure 31 : Répartition des tumeurs selon le grade SBR

### 2.3.3 L'index mitotique Ki67

La majorité des patientes de notre étude ont un indice mitotique (Ki67) supérieur à 14 avec une fréquence de 60%, tandis que 40% ont un Ki67 inférieur à 14.

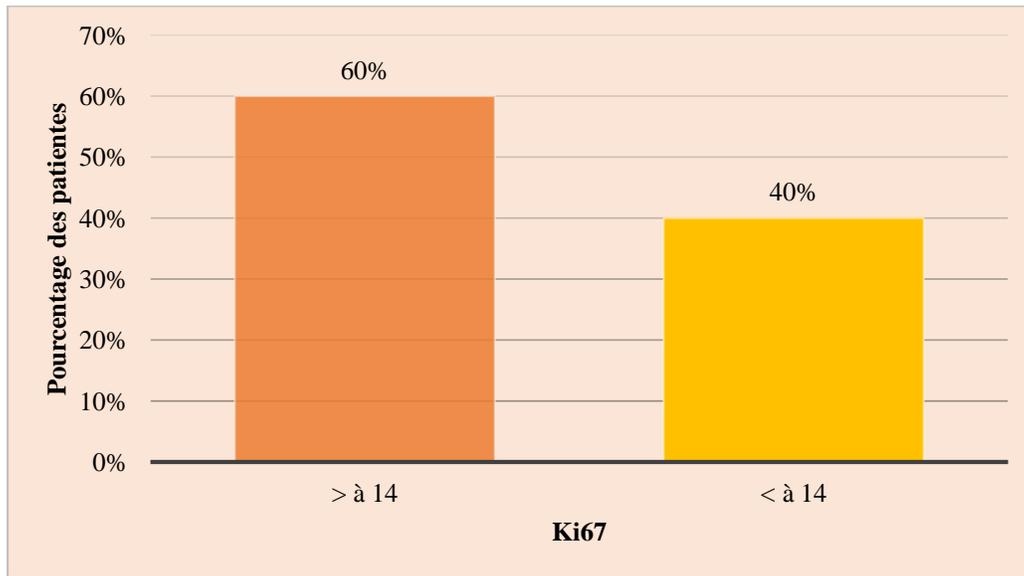


Figure 32 : Répartition des tumeurs selon la valeur du Ki67

### 2.3.4 Type de chimiothérapie administrée

Dans notre série, la chimiothérapie est indiquée en situation néoadjuvante chez 65% et en situation adjuvante chez 35%.

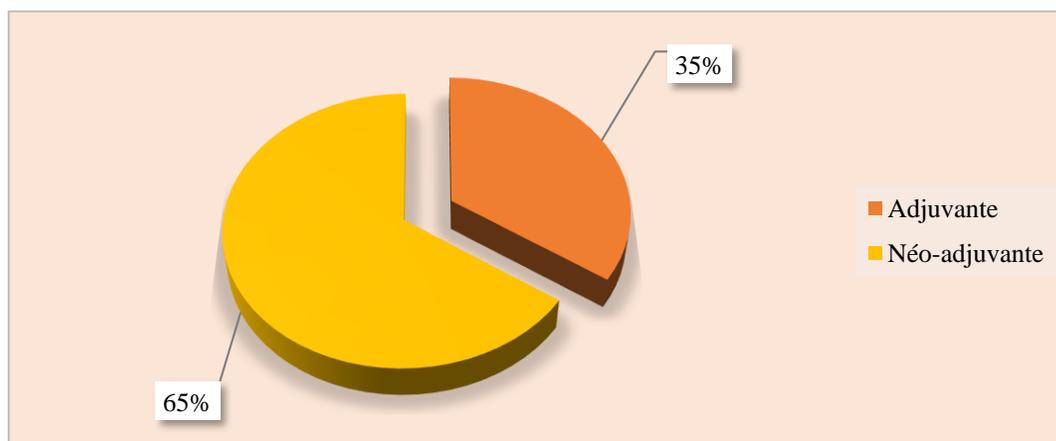


Figure 33 : Répartition des patientes selon de type de la chimiothérapie

### 2.3.5 Les protocoles thérapeutiques

Les protocoles administrés aux patientes de notre étude sont :

- 4AC/4TXT : doxorubicine - cyclophosphamide / docetaxel
- 3FEC/3TXT : 5fluorouracile – epirubicine - cyclophosphamide / docetaxel
- TXT/TRASTUZUMAB : docetaxel - trastuzumab
- AC : doxorubicine - cyclophosphamide
- FEC : 5fluorouracile- epirubicine- cyclophosphamide

Le protocole thérapeutique 4 AC/4TXT représente le protocole le plus utilisé avec une fréquence de 62% suivi de TXT/TRASTUZUMAB et AC avec des fréquences respectives de 13% et 11%, tandis que le protocole 3FEC/3TXT et FEC représentent respectivement 9% et 5%.

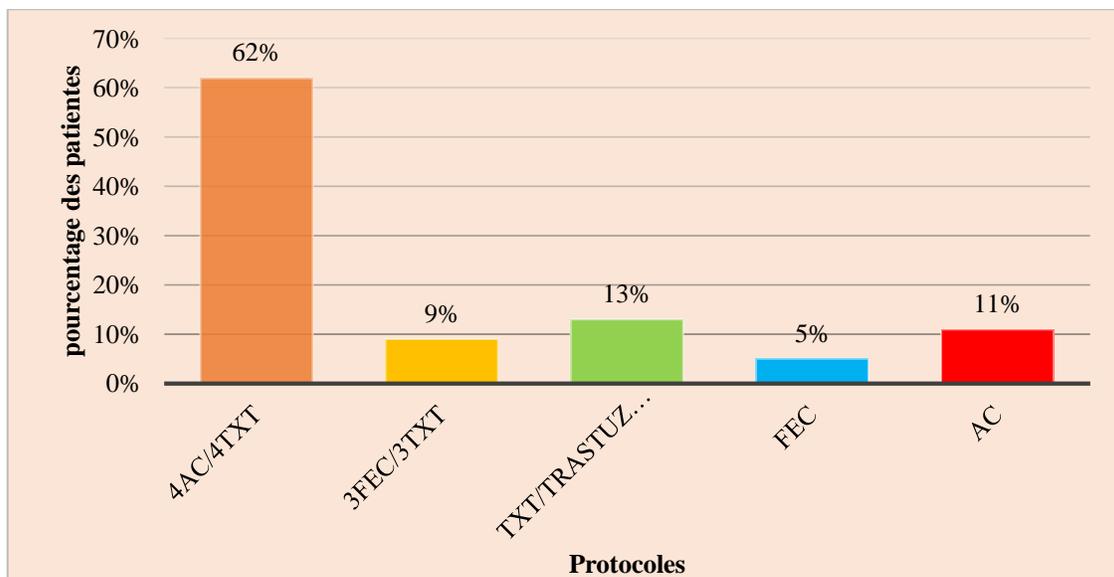


Figure 34 : Répartition des patientes selon protocoles utilisés

### 2.3.6 Effets indésirables des protocoles thérapeutiques

Les troubles digestifs de type nausées-vomissements et diarrhées sont les effets indésirables les plus rencontrés.

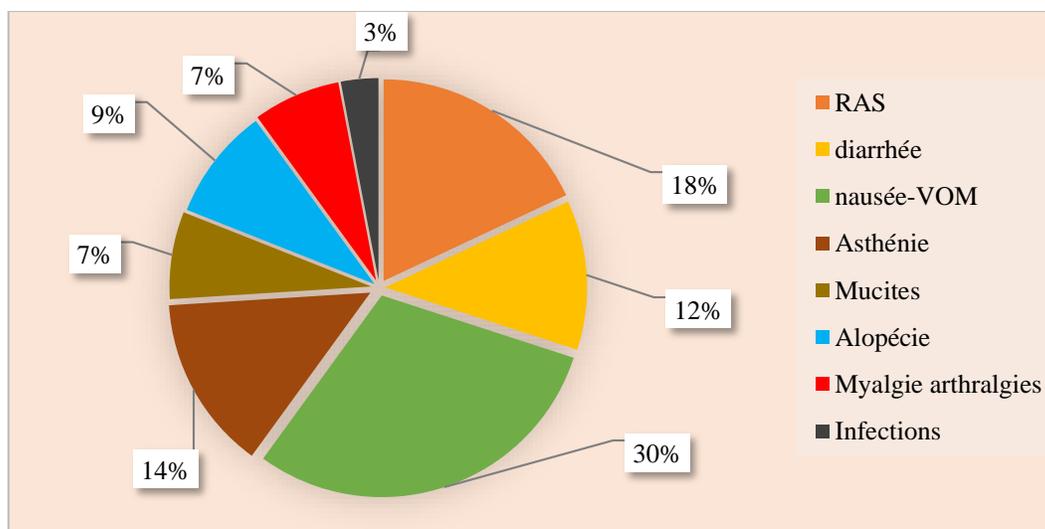


Figure 35 : Fréquence des effets indésirables

## 2.4 Profil biologique

### 2.4.1 Expression des récepteurs

#### 2.4.1.1 Surexpression du récepteur membranaire Her2

Les résultats du statut des récepteurs membranaires Her2 chez les patientes de notre étude sont représentés dans la figure ci-dessous. Le profil Her2 positif est retrouvé dans 65% des cas, et 6% d'entre elles sont du type équivoque.

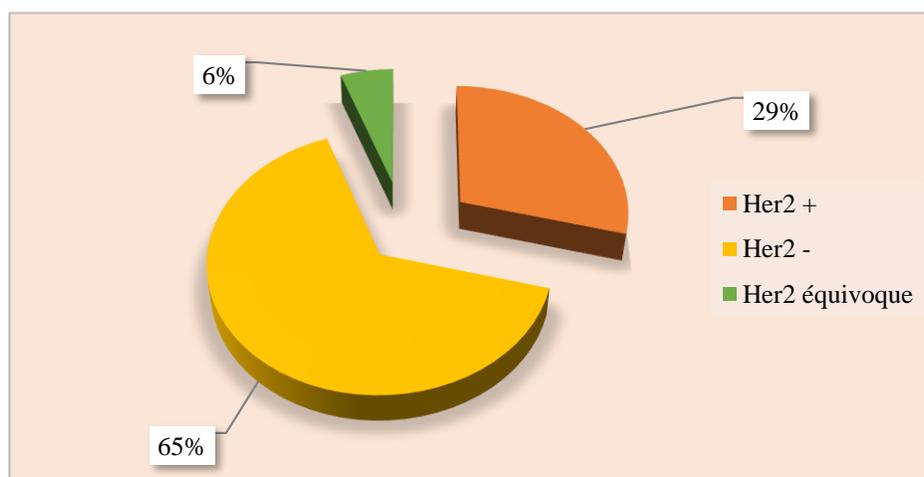
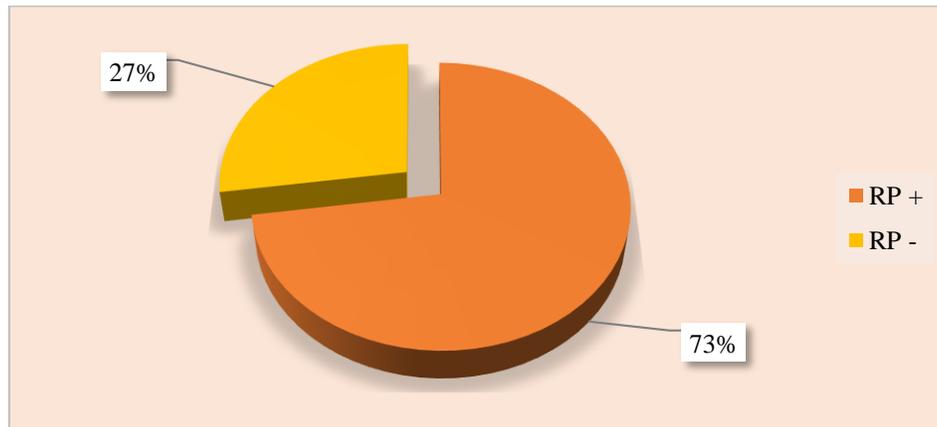


Figure 36 : Répartition des tumeurs selon l'expression de l'HER2

### 2.4.1.2 Expression des récepteurs de progestérone

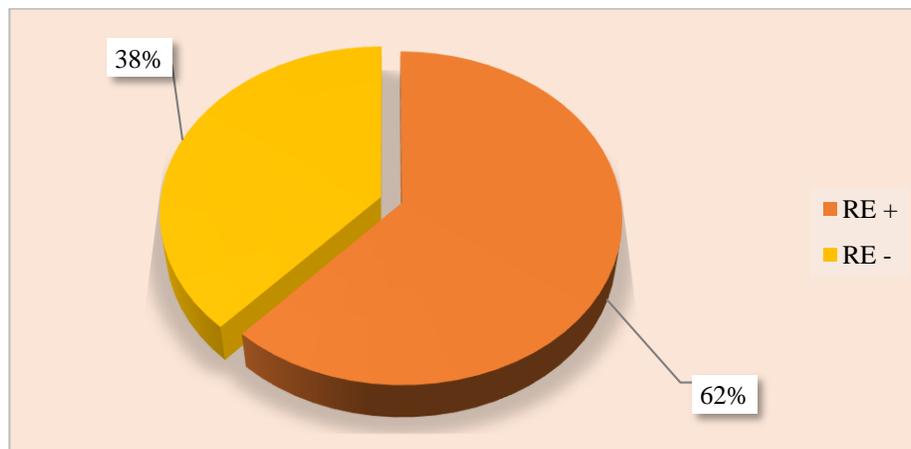
Presque trois quart de notre population d'étude présentent des tumeurs exprimant des récepteurs de progestérone avec un taux de 73%.



**Figure 37** : Répartition des tumeurs selon l'expression des récepteurs de progestérone

### 2.4.1.3 Expression des récepteurs d'œstrogène

Nos résultats montrent que 62% des patientes ont une tumeur exprimant des récepteurs d'œstrogène.

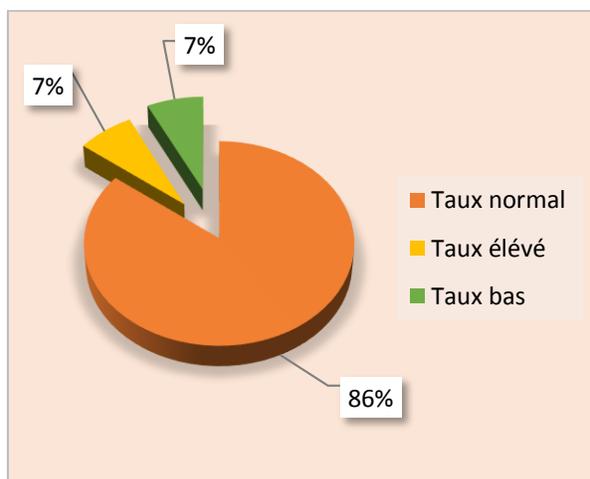


**Figure 38** : Répartition des tumeurs selon l'expression des récepteurs d'œstrogène

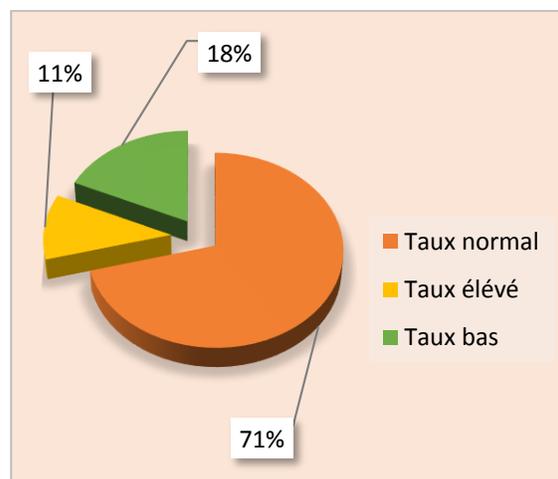
## 2.4.2 Détermination des variations biologique chez les patientes cancéreuses avant et durant la chimiothérapie

### 2.4.2.1 Globules blancs

La proportion des patientes ayant un taux normal de globules blancs (GB) est de 86% avant chimiothérapie et diminue à 71% après l'administration des agents de la chimiothérapie.



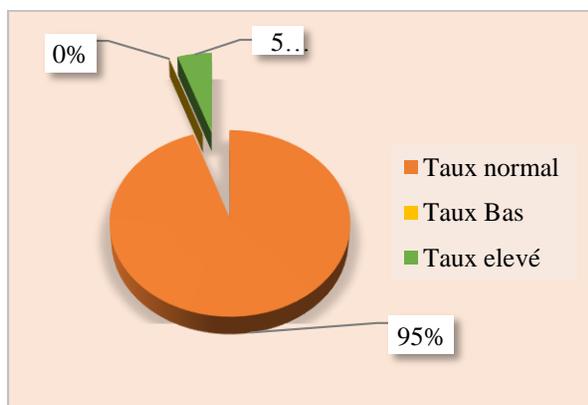
**Figure 39** : Nombre de globules blancs des patientes avant la chimiothérapie



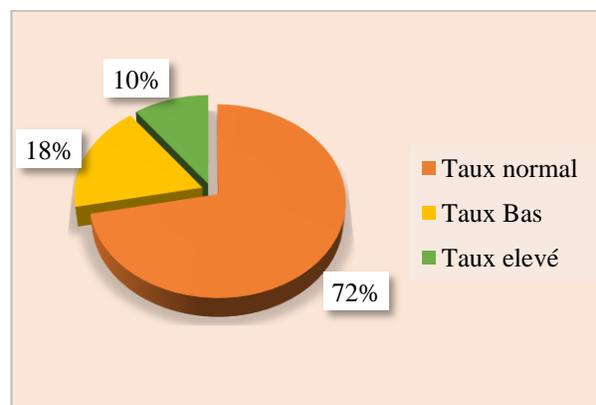
**Figure 40** : Nombre de globules blancs des patientes durant la chimiothérapie

### 2.4.2.2 Polynucléaires neutrophiles

La proportion des patientes ayant un nombre normal de polynucléaires neutrophiles diminue de 95% à 72% après l'administration de la chimiothérapie.



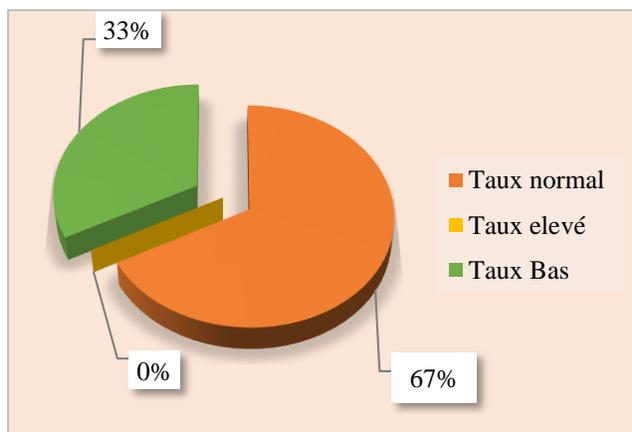
**Figure 41** : Taux des polynucléaires neutrophiles des patientes avant la chimiothérapie



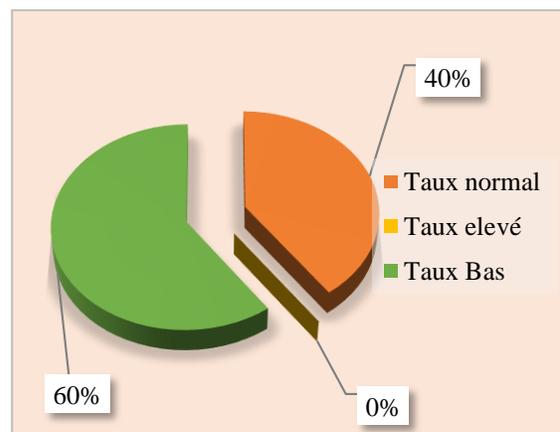
**Figure 42** : Taux des polynucléaires neutrophiles des patientes durant la chimiothérapie

### 2.4.2.3 Hémoglobine

Une diminution remarquable de la fréquence des patientes ayant un taux normal d'hémoglobine passant de 67% avant l'administration de la chimiothérapie à 40% après l'administration de la chimiothérapie.



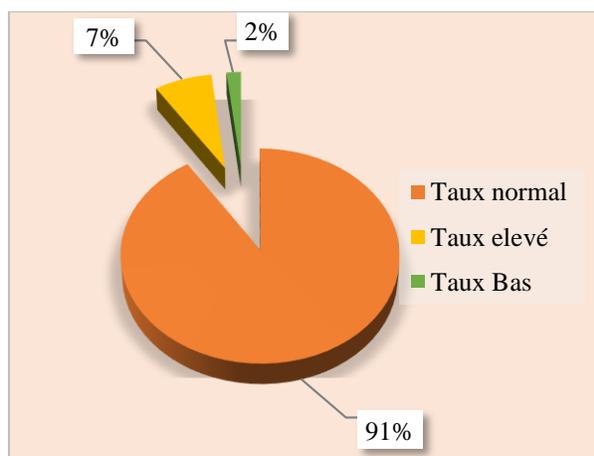
**Figure 43** : Taux d'hémoglobine des patientes avant la chimiothérapie



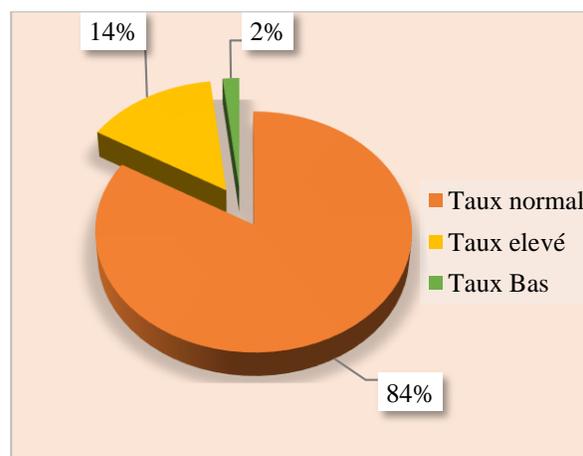
**Figure 44** : Taux d'hémoglobine des patientes durant la chimiothérapie

### 2.4.2.4 Plaquettes

On note que la fréquence des patientes ayant un taux de plaquette normal diminue de 91% à 84% après exposition à la chimiothérapie. D'autre part, la fréquence des patientes ayant un taux élevé a doublé de 7% à 14%.



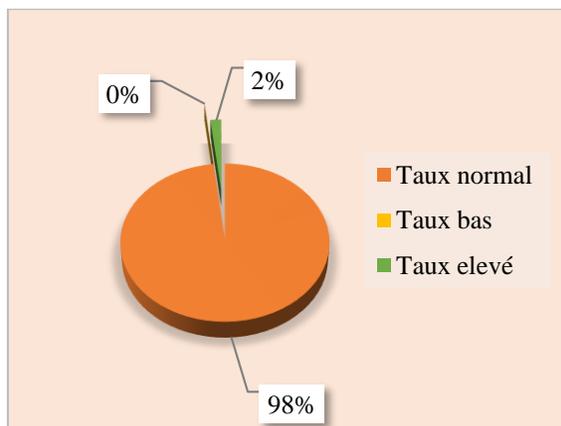
**Figure 45** : Taux de plaquettes des patientes avant la chimiothérapie.



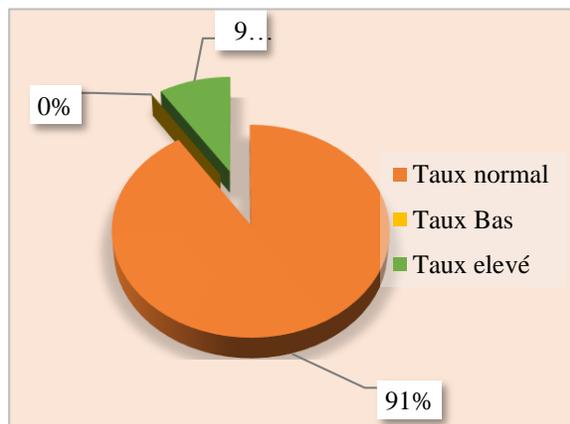
**Figure 46** : Taux de plaquettes des patientes durant la chimiothérapie.

## 2.4.2.5 Urée

La fréquence des patientes ayant un taux normal d'urée diminue de 98% à 91% après l'administration des agents de la chimiothérapie.



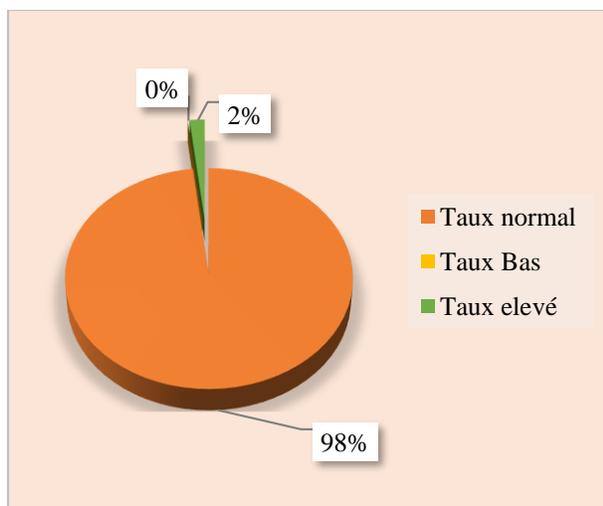
**Figure 47** : Taux d'urée des patientes avant la chimiothérapie.



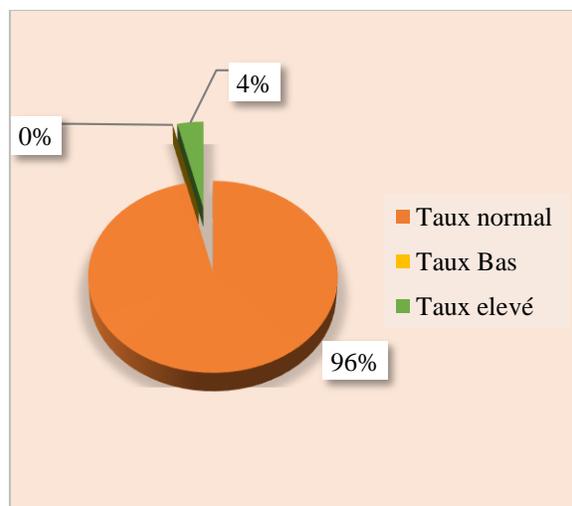
**Figure 48** : Taux d'urée des patientes durant la chimiothérapie.

## 2.4.2.6 Créatinine

Une stabilité du taux de la créatinine est retrouvée avant et durant la chimiothérapie chez toutes les patientes de notre étude.



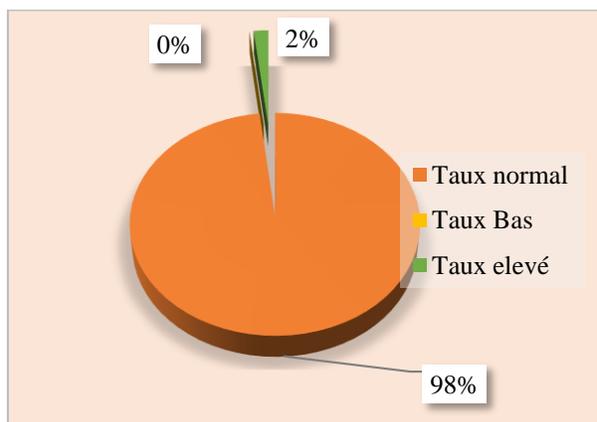
**Figure 49** : Taux de créatinine des patientes avant la chimiothérapie.



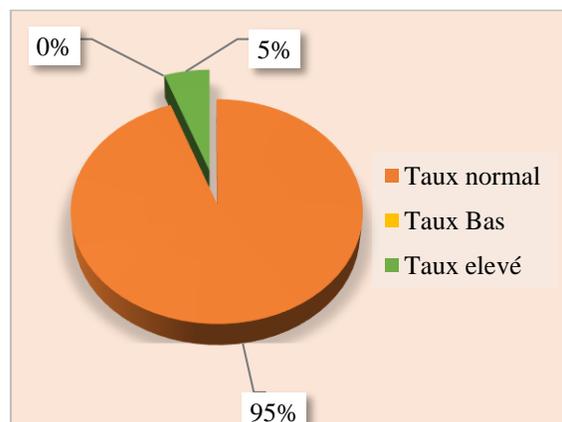
**Figure 50** : Taux de créatinine des patientes durant la chimiothérapie.

### 2.4.2.7 L'aspartate amino-transférase (ASAT)

La proportion des patientes ayant un taux normal d'ASAT diminue de 98% avant chimiothérapie à 95% après l'administration de la chimiothérapie.



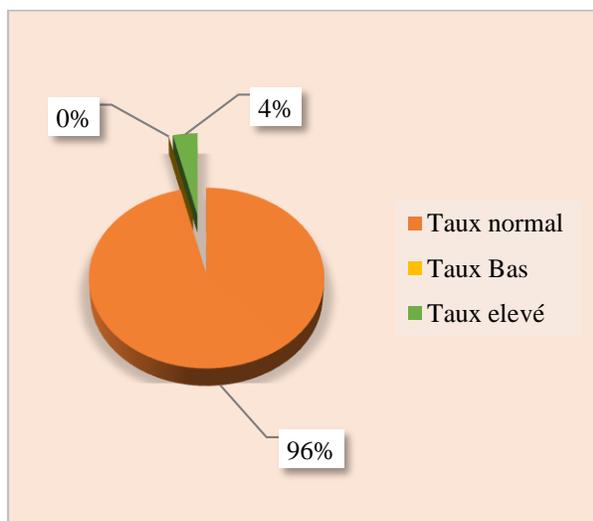
**Figure 51** : Taux d'aspartate amino-transférase des patientes avant la chimiothérapie.



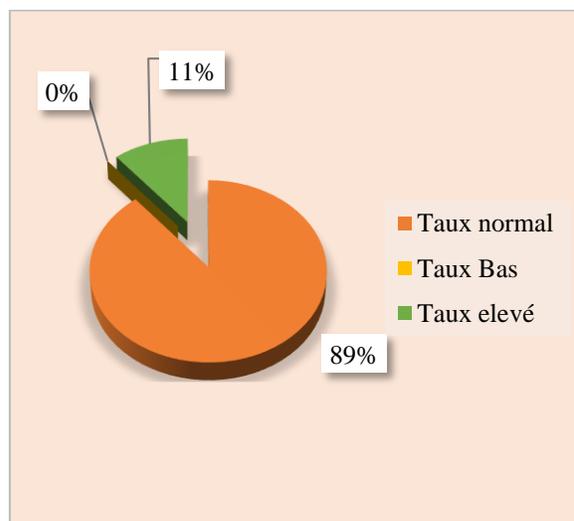
**Figure 52** : Taux d'aspartate amino-transférase des patientes durant la chimiothérapie.

### 2.4.2.8 Alanine amino-transférase (ALAT)

Une augmentation de la fréquence des patientes ayant un taux élevé d'ALAT passant de 4% à 11% après l'administration de la chimiothérapie.



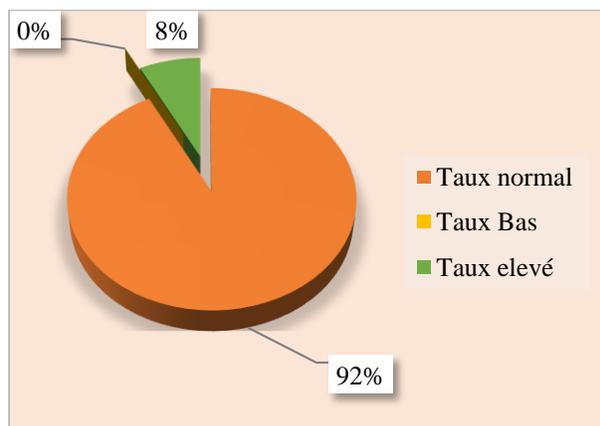
**Figure 53** : Taux d'alanine amino-transférase des patientes avant la chimiothérapie.



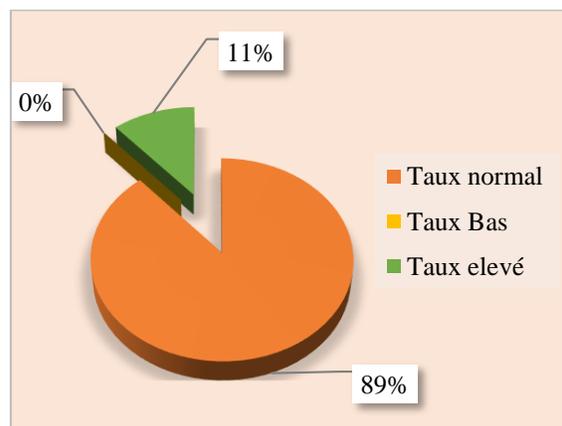
**Figure 54** : Taux d'alanine amino-transférase des patientes durant la chimiothérapie.

### 2.4.2.9 Bilirubine totale

La proportion des patientes ayant un taux normal de bilirubine diminue légèrement de 92% à 89% après l'administration des agents de la chimiothérapie.



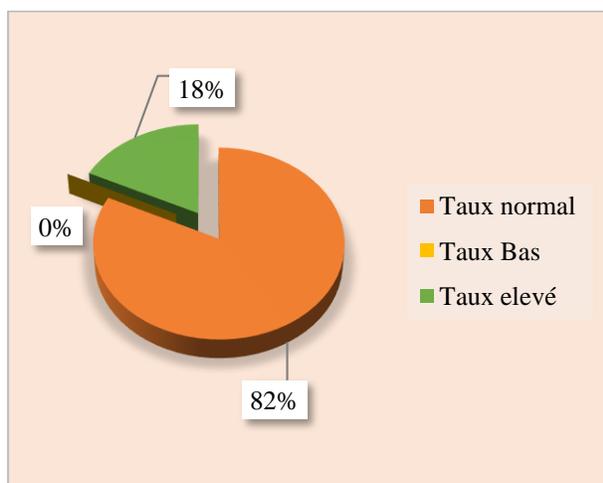
**Figure 55** : Taux de bilirubine totale des patientes avant la chimiothérapie.



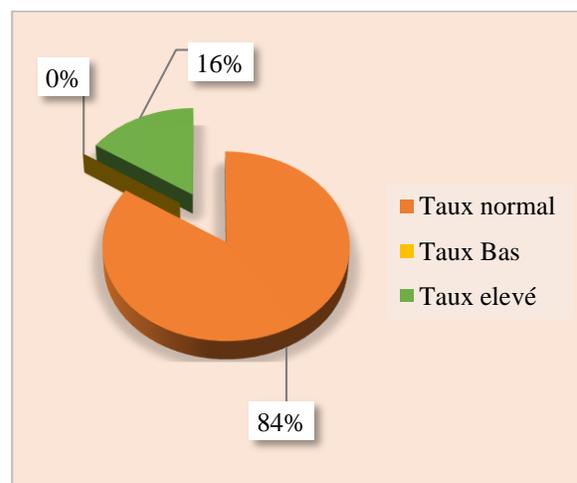
**Figure 56** : Taux de bilirubine totale des patientes durant la chimiothérapie.

### 2.4.2.10 Bilirubine directe

On n'observe une légère diminution de la proportion des patientes ayant un taux normal de bilirubine directe (BD) qui est de 92% avant chimiothérapie et qui passe à 89% durant la chimiothérapie.



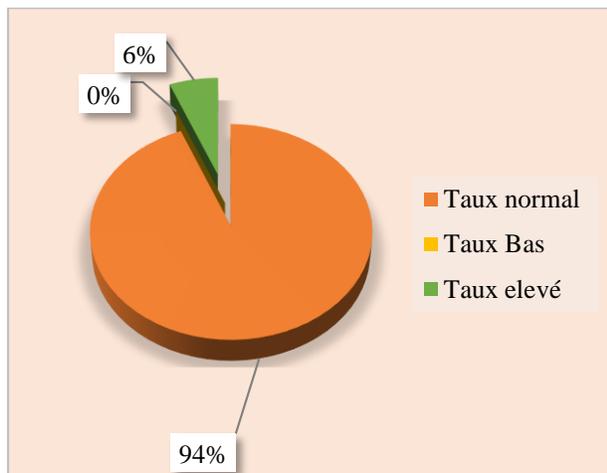
**Figure 57** : Taux de bilirubine directe des patientes avant la chimiothérapie.



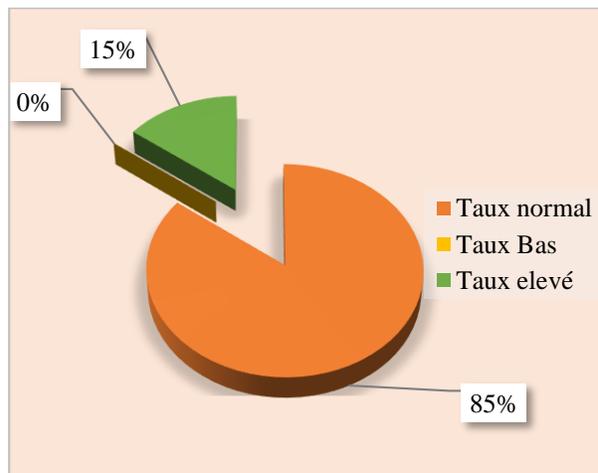
**Figure 58** : Taux de bilirubine directe des patientes durant la chimiothérapie.

### 2.4.2.11 Glutamyl gamma-transférase (GGT)

Avant la chimiothérapie, 94% des patientes ont un taux normal de GGT. Tandis que, durant la chimiothérapie cette valeur passe à 85%.



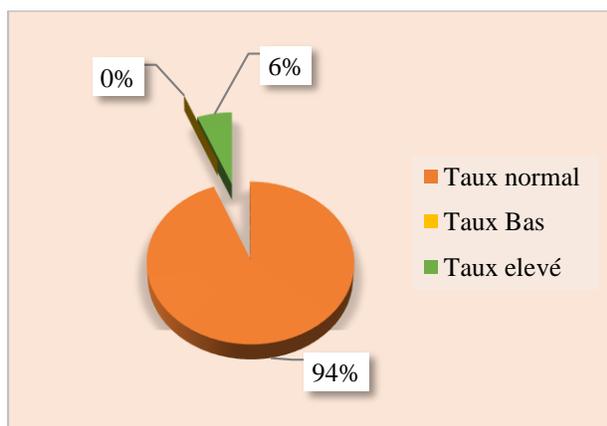
**Figure 59** : Taux de gamma glutamyl-transférase des patientes avant la chimiothérapie.



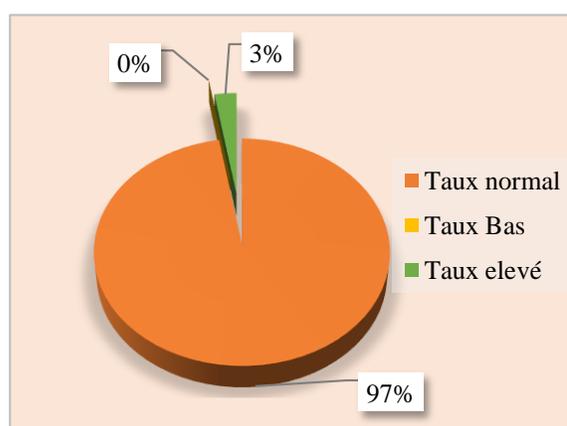
**Figure 60** : Taux de gamma glutamyl-transférase des patientes durant la chimiothérapie.

### 2.4.2.12 PAL

On note une légère augmentation de la fréquence des patientes ayant des taux normaux de phosphatase alcaline (PAL) qui augmente de 94% à 97% durant la chimiothérapie.



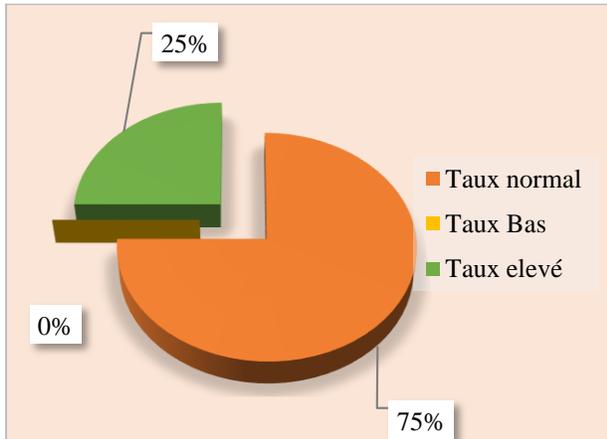
**Figure 61** : Taux de phosphatase alcaline des patientes avant la chimiothérapie.



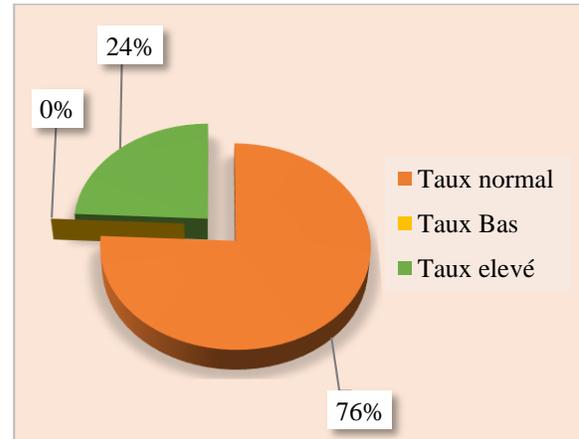
**Figure 62** : Taux de phosphatase alcaline des patientes durant la chimiothérapie.

**2.4.2.13 Glycémie**

La fréquence des patientes ayant un taux normal de glycémie (GLYC) reste stable durant la chimiothérapie.



**Figure 63** : Taux de glycémie des patientes avant la chimiothérapie.



**Figure 64** : Taux de glycémie des patientes durant la chimiothérapie.

## 2.5 Étude des moyennes des paramètres biologiques

**Tableau 3** : Comparaison des moyennes des paramètres biologiques avant et durant la chimiothérapie.

Paramètres	Moy. avant chimiothérapie	Moy. durant chimiothérapie	Sig (p)
<b>GB</b>	6790	6184	0,19
<b>PNN</b>	4377	3382	0,09
<b>HB</b>	12,35	11,61	0,00
<b>PLQT</b>	280981	316200	0,01
<b>URÉE</b>	0,25	0,3	0,03
<b>CREAT</b>	7,3	7,9	0,09
<b>ASAT</b>	21,2	24,8	0,03
<b>ALAT</b>	20,4	23,7	0,02
<b>BT</b>	6,2	5,5	0,12
<b>BD</b>	1,8	2,3	0,3
<b>GGT</b>	22,8	25,2	0,5
<b>PAL</b>	138,8	159,7	0,06
<b>GLY</b>	1,07	1,05	0,3

Le nombre moyen des GB diminue de 6790 à 6184/mm<sup>3</sup> après l'administration de la chimiothérapie. La comparaison entre ces deux phases montre qu'il n'y a pas de différence significative ( $P = 0,195 > 0,05$ ).

D'après le tableau ci-dessus, le taux moyen d'hémoglobine diminue de 12,3 à 11,6mg/l d'une manière significative ( $P = 0,000 < 0,05$ ) après l'administration de la chimiothérapie.

La moyenne des plaquettes des patientes avant la chimiothérapie était  $280 \times 10^3/\text{mm}^3$  et devient après le traitement  $316 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Ces résultats montrent qu'il y a une différence significative ( $P = 0,016 < 0,05$ ) entre les moyennes avant et durant les la chimiothérapie.

Les résultats de variation des moyennes d'urée, d'ASAT et ALAT ont montré un résultat significatif sur le plan statistique et cliniquement stable.

On observe une stabilité de moyenne de la glycémie, créatinine, BT, BD, GGT dans notre population d'étude avant et durant la chimiothérapie.

## 2.6 Comparaison des valeurs biologiques entre les cures C1-C5

**Tableau 4** : Comparaison des valeurs biologiques entre les cures C1-C5.

Paramètres	Avant la Cure 1	Avant la Cure 5	SIG(p)
GB	6681	6028	0,3
HB	11,36	11,55	0,9
PNN	4550	4456	0,9
PLQT	266200	318600	0,09
URÉE	0,26	0,37	0,1
CRÉAT	7,66	9,84	0,09
ASAT	24,2	27,2	0,5
ALAT	22,6	30	0,2
GLYC	1,01	1,05	0,2
BT	7,48	8,72	0,5
BD	1,53	3,32	0,04
GGT	27,23	37,68	0,6
PAL	200	282	0,5
TSH	2,09	2,24	0,8
AU	49,5	51	0,4
Fer	47,5	57,9	0,2
ALB	36,8	37,08	0,2
TP	69,3	67,3	0,8

Une partie de notre étude s'est concentré sur 10 patientes dans le cadre d'une analyse comparative du bilan biologique.

On a eu recours à un prélèvement avant la première cure de chimiothérapie et un deuxième prélèvement prévu avant la cinquième cure, respectant un écart de 4 cycles de chimiothérapie.

Le profil biologique est non significatif entre la première cure et cinquième cure sauf pour la bilirubine directe, mais cette différence n'est pas significative sur le plan clinique.

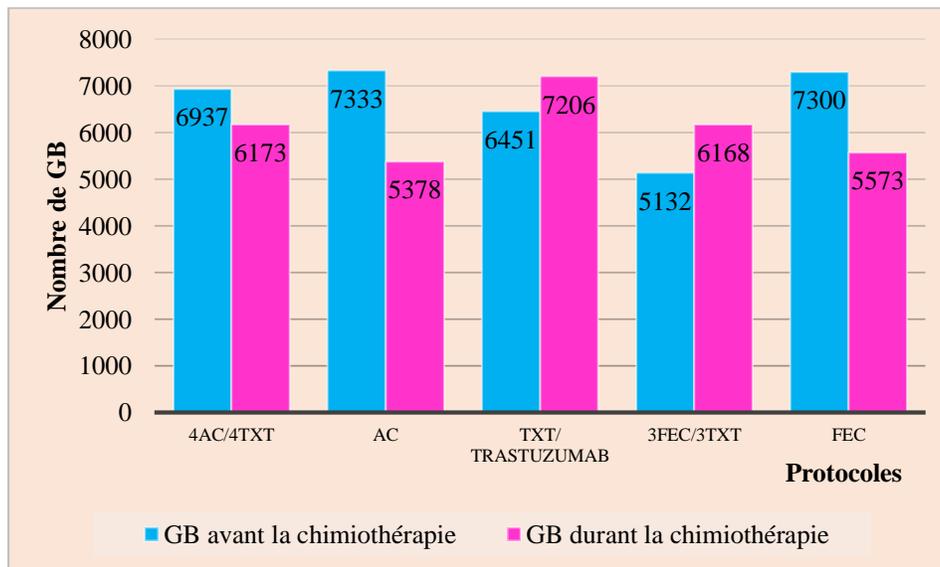
On observe une stabilité de tous les paramètres biologiques étudiés chez les patientes notre d'étude après l'administration de 04 cures de chimiothérapie.

## 2.7 Variation des paramètres biologiques selon les protocoles

### 2.7.1 Taux des globules blancs avant et durant la chimiothérapie

Une diminution a été signalée après traitements avec les protocoles AC qui est saisie dans l'intervalle de (7,3 à 5,3 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), FEC (7,3 à 5,5 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) et 4AC/4TXT (6,9 à 6,1 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>).

Cependant ces variations des moyennes de GB sont non significatives selon les tests statistiques appliqués comme présentés dans le tableau ci-dessous.



**Figure 65** : Variation des globules blancs selon les protocoles.

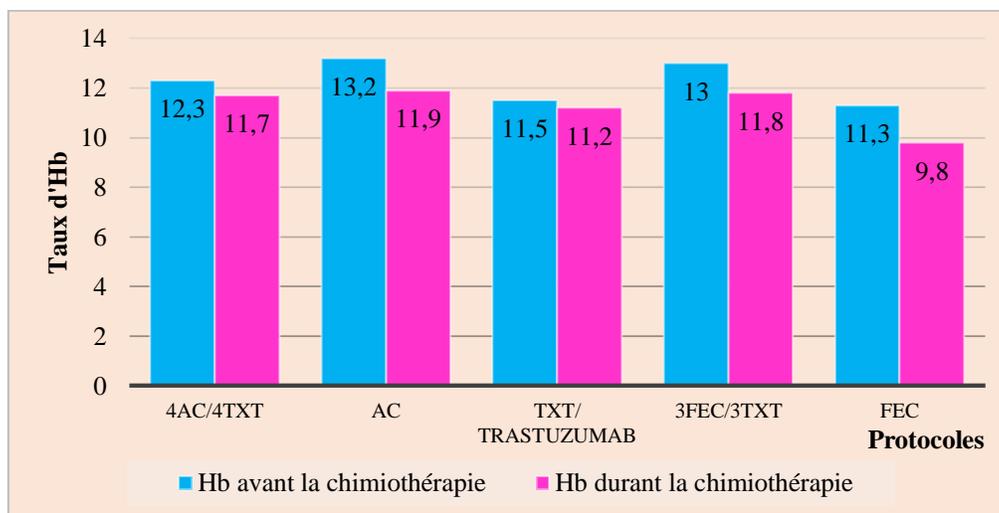
**Tableau 5** : Résultat statistique de globules blancs.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0.23	0.17	0.44	0.68	0.2

### 2.7.2 Taux de l'hémoglobine avant et durant la chimiothérapie

Les résultats du taux d'Hb chez les patientes cancéreuses traitées avec FEC présentent au départ un taux faible d'Hb (11,3g/dl), une anémie légère qui s'est aggravée après traitement.

D'autre part, une diminution significative ( $p < 0,05$ ) est rencontrée avec les protocoles 4AC/4TXT et AC.



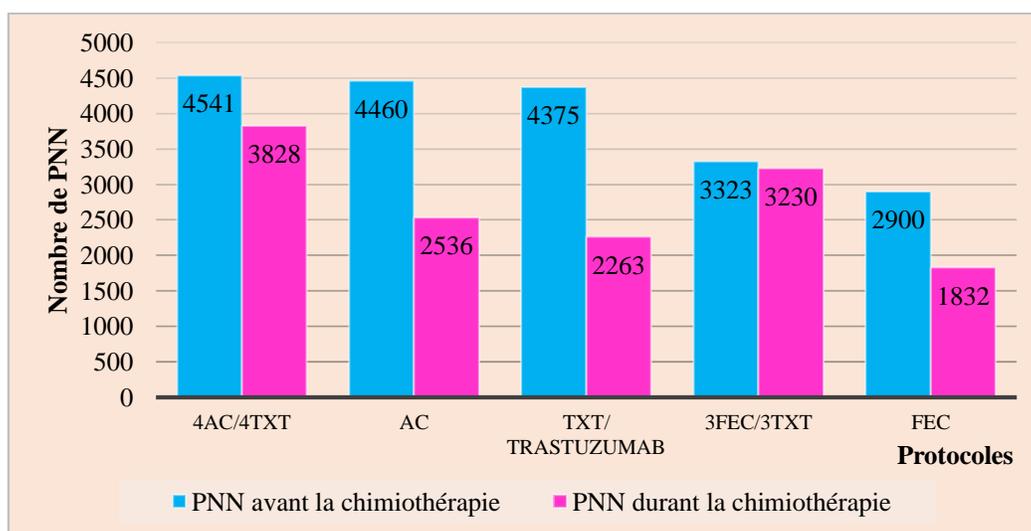
**Figure 66 :** Variation de l'hémoglobine selon les protocoles

**Tableau 6 :** Résultat statistique de l'hémoglobine.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0.01	0.025	0.61	0.43	0.1

### 2.7.3 Taux des polynucléaires neutrophiles avant et durant la chimiothérapie

Ces résultats montrent que les PNN ont diminué avec tous les protocoles après traitement des patientes avec les différents types de molécules de chimiothérapie.



**Figure 67 :** Variation des polynucléaires neutrophiles selon les protocoles.

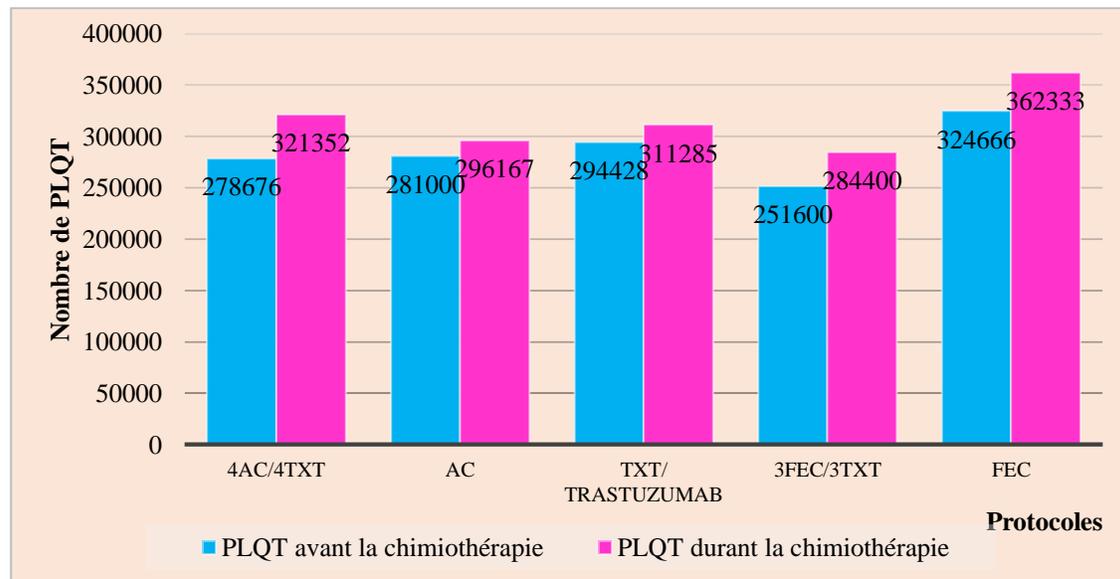
**Tableau 7** : Résultat statistique des polynucléaires neutrophiles.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0.41	0.22	0.1	0.59	0.31

#### 2.7.4 Taux des plaquettes avant et durant la chimiothérapie

Les patientes traitées avec des anticancéreux en poly thérapie, ont généré une légère augmentation du nombre de PLQT.

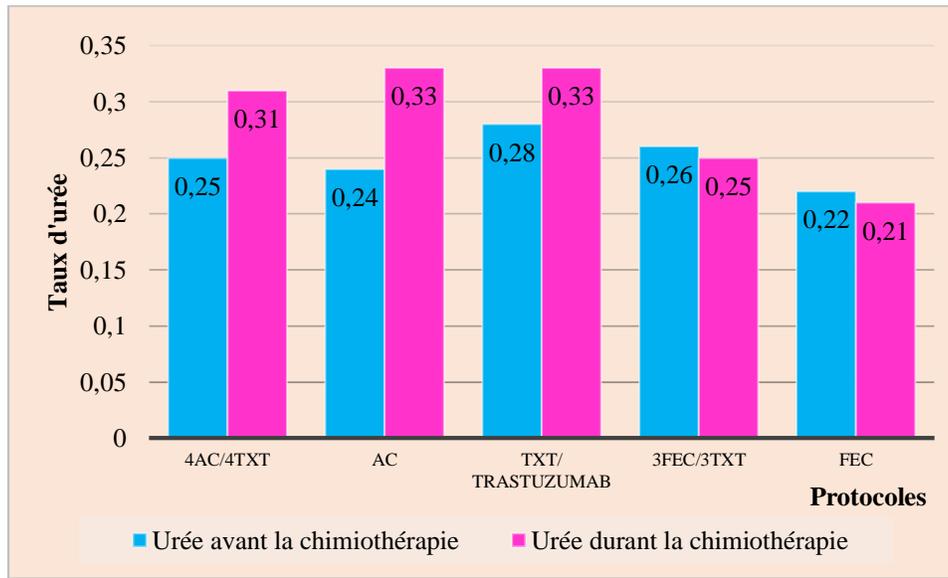
Cette variation est significative avec le protocole 4AC/4TXT selon les tests statistiques effectués, mais cette différence n'est pas cliniquement significative.

**Figure 68** : Variation des plaquettes selon les protocoles.**Tableau 8** : Résultat statistique des plaquettes.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0.02	0.46	0.86	0.13	1.00

### 2.7.5 Taux d'urée avant et durant la chimiothérapie

Le traitement des patientes en multi chimiothérapie entraine une légère augmentation non significative ( $p > 0,05$ ) de l'urée retrouvée avec tous les protocoles selon les tests statistiques appliqués comme présentés dans le tableau ci-dessous.



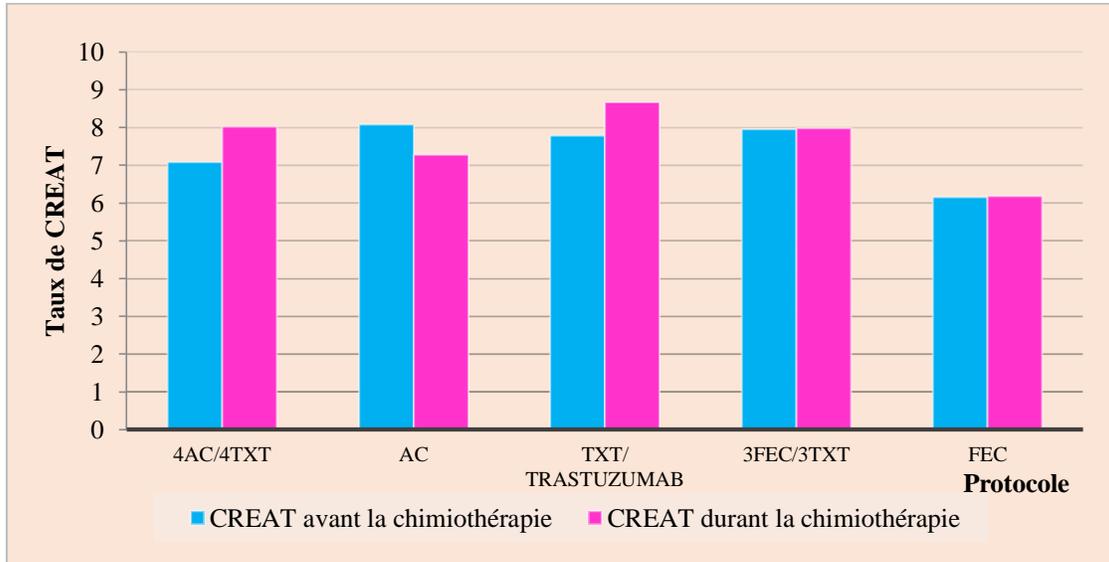
**Figure 69** : Variation de l'urée selon les protocoles.

**Tableau 9** : Résultat statistique de l'urée.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0,1	0,11	0,52	0,45	0,55

### 2.7.6 Taux de la créatinine avant et durant la chimiothérapie

Les résultats du taux de la créatinine après traitement montrent une légère variation non significative qui reste dans les valeurs normales de la créatinine avec tous les protocoles.



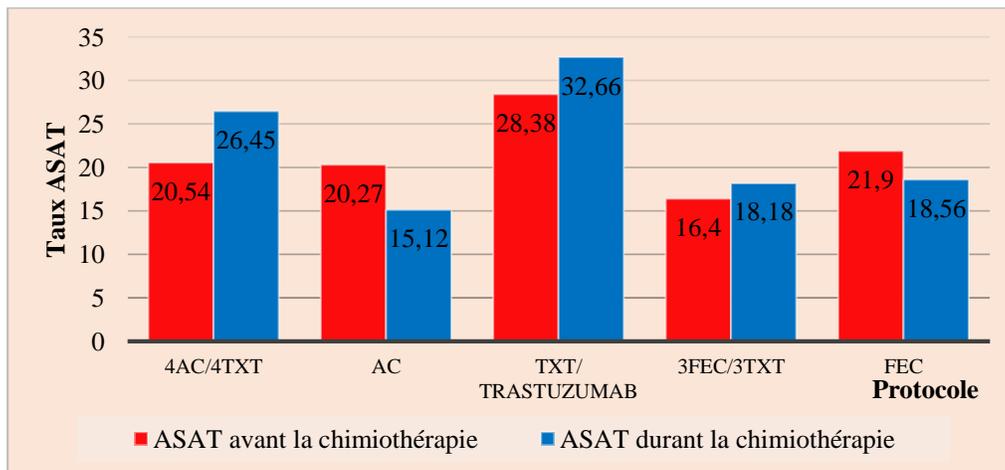
**Figure 70** : Variation de la créatinine selon les protocoles.

**Tableau 10** : Résultat statistique de la créatinine.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0,06	0,22	0,43	1,00	1,00

**2.7.7 Taux des transaminases avant et durant la chimiothérapie**

Une augmentation significative avec le protocole 4AC/4TXT. Cependant, ces variations des moyennes d'ASAT sont statistiquement significatives mais ne le sont pas sur le plan clinique.



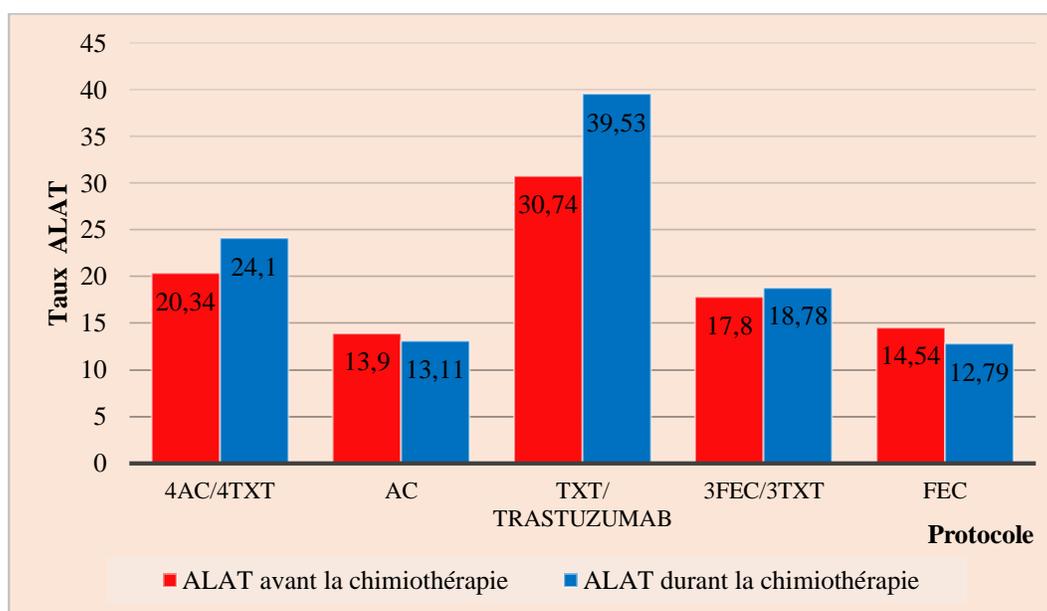
**Figure 71** : Variation de l'aspartate amino-transférase selon les protocoles.

**Tableau 11** : Résultat statistique de l'aspartate amino-transférase.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0,013	0,22	0,10	0,68	0,10

### 2.7.8 Taux d'alanine amino-transférase avant et durant la chimiothérapie

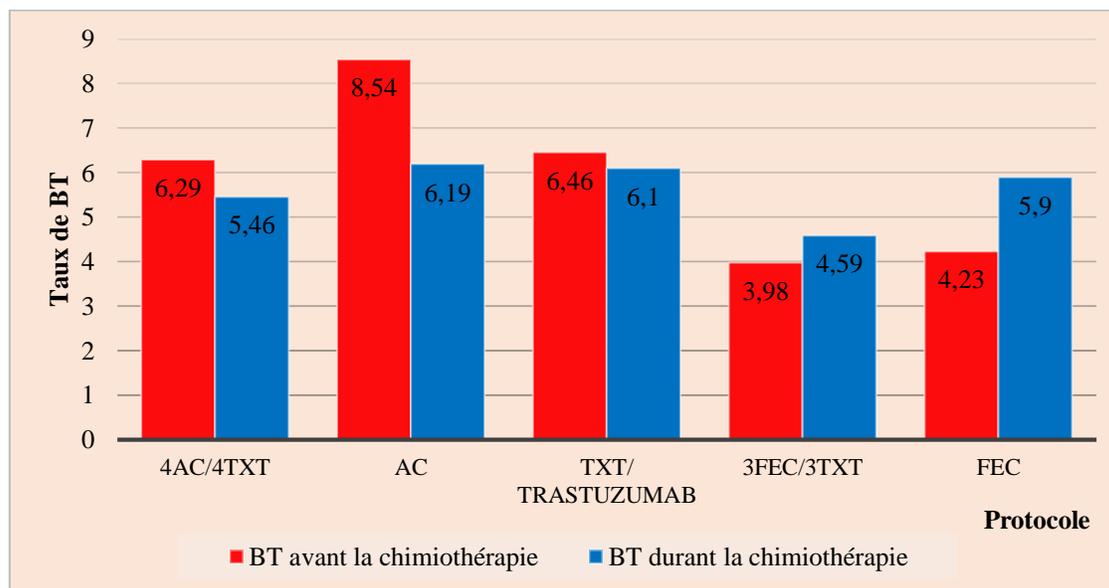
Les variations des moyennes d'ALAT selon les protocoles thérapeutiques utilisés sont non significatives.

**Figure 72** : Variation de l'alanine amino-transférase selon les protocoles.**Tableau 12** : Résultat statistique de l'alanine amino-transférase.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0,89	0,75	0,39	0,89	0,59

### 2.7.9 Taux de Bilirubine totale avant et durant la chimiothérapie

La variation des moyennes de BT avant et après administration de chimiothérapie est non significative avec tous les protocoles.



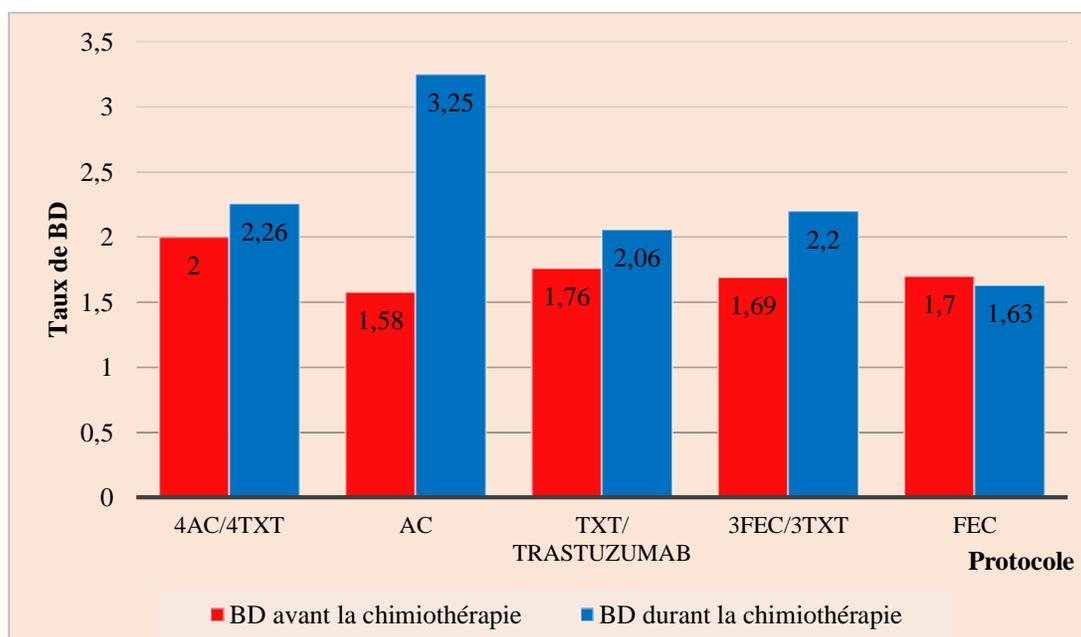
**Figure 73** : Variation de la bilirubine totale selon les protocoles

**Tableau 13** : Résultat statistique de la Bilirubine totale.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0,17	0,17	0,86	0,71	0,16

### 2.7.10 Taux de Bilirubine directe avant et durant la chimiothérapie

Une variation non significative des taux de BD avec tous les protocoles selon les tests statistiques appliqués comme présentés dans le tableau ci-dessous.



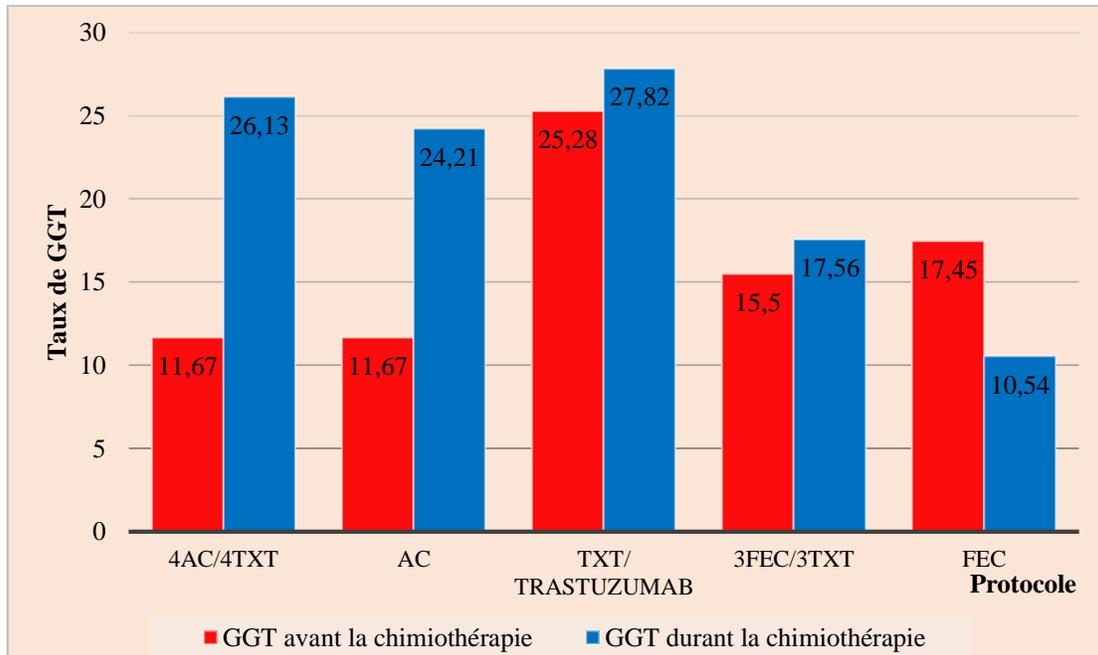
**Figure 74 :** Variation de la bilirubine directe selon les protocoles

**Tableau 14 :** Résultat statistique de bilirubine directe.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0,82	0,75	0,22	0,28	1,00

### 2.7.11 Taux de Gamma glutamyl transférase avant et durant la chimiothérapie

Les variations des moyennes de GGT sont non significatives selon les tests statistiques appliqués comme présentés dans le tableau ci-dessous avec tous les protocoles thérapeutiques.



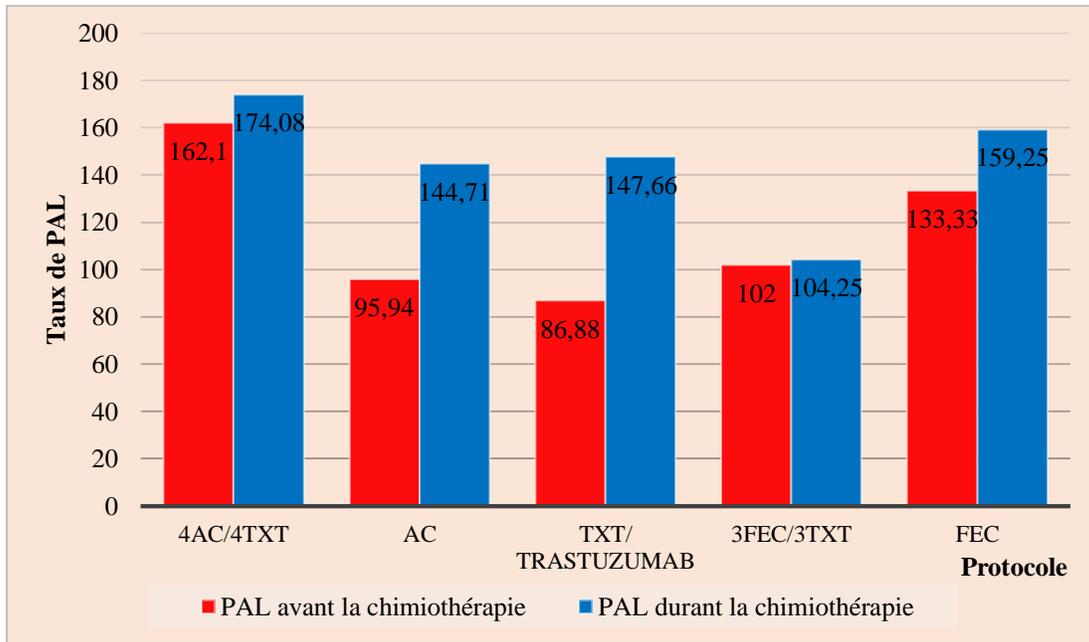
**Figure 75 :** Variation du gamma glutamyl-tranf rase selon les protocoles

**Tableau 15 :** Résultat statistique de gamma glutamyl transférase.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0,58	0,31	0,68	0,27	0,18

### 2.7.12 Taux de la phosphatase alcaline avant et durant la chimiothérapie

Ces résultats montrent une augmentation non significative ( $p > 0,05$ ) des taux de la phosphatase alcaline (PAL) en cas d'utilisation des protocoles AC, TXT/TRASTUZUMAB, FEC. D'autre part, une stabilité des taux de GGT est reconcentr  avec les protocoles 3FEC/3TXT, 4AC/4TXT.



**Figure 76 :** Variation de la phosphatas alcaline selon les protocoles.

**Tableau 16 :** Résultat statistique de la phosphatase alcaline.

Protocoles	4AC/4TXT	AC	TXT/TRASTUZUMAB	3FEC/3TXT	FEC
<b>Sig P</b>	0,35	0,17	0,59	1,00	0,40



***DISCUSSION***

### **3 DISCUSSION**

Dans ce travail nous avons traité des patientes atteintes du cancer du sein admis au Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Draa-Ben-Khedda, wilaya de Tizi-Ouzou.

Cinquante Cinq (55) patientes ont été suivies afin de déterminer les perturbations des agents de chimiothérapie sur le profil hématologique et biochimique durant les différentes cures de chimiothérapie.

Il est important de signaler qu'en raison du report des rendez-vous de consultation suite aux consultations d'urgence et aux atteintes par la COVID-19, du décès de quelques patientes durant leur période de traitement, le manque de données retrouvés dans les dossiers médicaux des patientes, des difficultés d'acquisition de consentement de quelques patientes pour le prélèvement, ainsi qu'au manque de réactif pour l'analyse de quelques paramètres biologiques effectués au laboratoire de biochimie du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou. Ces facteurs ont rendu difficile l'exploitation de certains résultats.

### **3.1 Caractéristiques épidémiologiques et anatomo-cliniques**

#### **3.1.1 Âge**

Les résultats de notre étude menée en 2022, ont démontré que la moyenne d'âge des patientes de notre étude est de 47 ans avec un âge minimum de 30 ans et un âge maximum de 80 ans.

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge. Le pic de fréquence se situe entre 50 et 70 ans avec une moyenne située à 61ans (OMS 1990)(109).

Cette diminution de la moyenne d'âge prouverait que le cancer du sein touche de plus en plus la population jeune.

#### **3.1.2 Indice de masse corporelle**

On note que la plupart des patientes de notre étude sont en surpoids ou présentant une obésité modérée avec des IMC respectives [25-30[et [30-35[.

Ces résultats sont concordants avec les résultats suivants :

Dès 2002, le CIRC a reconnu le surpoids et l'obésité comme facteurs de risque de plusieurs cancers dont le cancer de l'œsophage, du côlon, du pancréas, du sein (en postménopause), de l'endomètre et du rein (110).

Une autre hypothèse qui expliquerait le rôle protecteur de l'activité physique serait la diminution de l'obésité tronculaire. Le contrôle du poids peut en effet jouer un rôle particulièrement important dans la diminution du risque puisque l'association entre l'excès de poids et l'augmentation du risque du cancer a été établie pour plusieurs localisations; l'adiposité centrale serait notamment impliquée en raison des conditions métaboliques favorables à la cancérogenèse (111).

### 3.1.3 Localisation

Dans notre série, le sein gauche est atteint dans 47 % contre 53 % du côté droit et 0% d'atteinte bilatérale. Ces chiffres sont différents à ceux des études représentées dans le tableau ci-dessous (112).

**Tableau 23** : Les statistiques des études selon la localisation de la tumeur.

Auteurs	Atteinte unilatérale droite	Atteinte unilatérale gauche	Atteinte bilatérale
<b>ALLIOUA F. et DELLAL K., Bejaia, ALGERIE 2014.</b>	46,37 %	52,17 %	1,44%
<b>BEN AHMED.S et al. Tunisie, 2002.</b>	46,5%	52 %	1.5 %
<b>THIAM D., Paris, 2003.</b>	39.5 %	51.2 %	0 %
<b>Notre étude</b>	53%	47%	%

### 3.1.4 Taille tumorale

Dans notre étude la taille tumorale T2 représente la prédominante taille avec une fréquence de 43%. Ce résultat ne s'éloigne pas de ceux trouvés dans l'étude de (N.Bouزيد et al, Tunisie, 2013) où prédomine la taille tumorale T2 avec une fréquence de 48,3%.(5)

Ainsi que l'étude menée par (H.Boufettal et al, Maroc, 2010) avec une fréquence de 48% (114).

### 3.1.5 Grade SBR

Le grade SBR II est retrouvé chez 68% de notre population d'étude. Ce résultat est semblable à celui trouvé dans l'étude de (H.Boufettal et al, Maroc, 2010) avec une fréquence de 63,7% (114).

### 3.1.6 Récepteurs hormonaux

Les résultats des récepteurs hormonaux de notre population d'étude sont comparés dans le tableau ci-dessous (114) :

**Tableau 24** : Comparaison des résultats statistiques des récepteurs hormonaux

	RE+	RP+
Notre étude	62%	73%
H.Boufettal et al., Maroc, 2010	76,1%	61,2%

### 3.1.7 Type de tumeur

Dans notre étude, le carcinome canalaire infiltrant (CCI) représente le type de tumeur le plus retrouvé avec 62%. Des études menées au Maroc en 2010 par (H.Boufettal et al.) et en Tunisie en 2013 par (N.Bouzid et al, Tunisie) montrent que le CCI prédomine avec des fréquences respectives de 73% et 95% (114,113).

## 3.2 Bilan biologique

### 3.2.1 Hémoglobine

Les résultats de notre étude montrent que La chimiothérapie anticancéreuse induit une anémie, ce qui a été prouvé auparavant par d'autres études.

D'après (Carol, 2017), le traitement anticancéreux agit sur les précurseurs médullaires des érythrocytes qui possèdent un renouvellement cellulaire élevé, ils seront moins affectés par la chimiothérapie. L'anémie n'apparaît qu'après une accumulation de doses de plusieurs cures (115).

### 3.2.2 Plaquettes

La détermination de taux des plaquettes dans nos résultats montrent qu'il y a une augmentation significative ( $P = 0,016 < 0,05$ ) chez les sujets atteints du cancer et sous

traitement par chimiothérapie. Notre résultat, est discordant avec l'étude de (FOUATHIA, et al, 2019) qui démontre que la chimiothérapie peut induire une thrombopénie (116).

Selon l'étude de (Robert A Campbell Ph.D, Juillet 2020), les protéines inflammatoires produites pendant l'infection modifient considérablement la plaquettes ce qui les rend "hyperactives" et plus susceptible de former des caillots fonction des sanguins dangereux et potentiellement mortels pour les patientes cancéreuses (117). Le bilan biologique fait dans notre étude pendant la pandémie COVID-19 pourrait accentuer modification

### **3.2.3 Globules blanc**

La diminution de GB se traduit par une baisse du nombre de leucocyte totaux dans le sang et se manifeste dans les 4 à 8 jours après le début de la chimiothérapie et elle atteint son maximum au bout de 8 à 15 jours en fonction du traitement utilisé (Adeline, 2016) (118).

Cependant dans notre étude la variation des GB n'est pas significative chez les femmes cancéreuses avant et après le traitement par chimiothérapie.

### **3.2.4 Urée**

L'augmentation de l'urée peut être expliquée par le syndrome hémolytique et urémique. En effet les patients atteints de ce syndrome présentent une destruction des globules rouges qui induit l'augmentation du taux de l'urée. Le métabolisme des médicaments et le catabolisme protéique ainsi que l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui s'effectue dans les reins peuvent être la cause de l'augmentation du taux de l'urée (Isnard, et al, 2005) (119).

Cependant dans notre étude, cette augmentation n'est pas significative sur le plan clinique.

### **3.2.5 Transaminases (ASAT/ALAT)**

En tant qu'organe de détoxification, le foie est le premier organe qui rencontre tous les matériaux absorbés par le tractus gastro-intestinal. Il a été démontré qu'il réagissait aux insultes toxicologiques de plusieurs façons. Plusieurs rapports scientifiques réalisés sur des rats ont montrés que les anticancéreux peuvent induire une destruction du foie par élévation des taux sanguin de transaminases (Walaa et al, 2014) (120).

Dans notre étude une augmentation significative des transaminases a été trouvée, cependant cette augmentation n'est pas cliniquement significative.

Pour les autres paramètres de notre population d'étude, on a trouvé une stabilité des valeurs soit avant la chimiothérapie ou entre les différentes phases de chimiothérapie, chose qui n'est pas trouvée avec notre étude, cela pourrait être expliqué par la taille d'échantillon et le temps de suivi des malades.

### **3.3 Protocoles thérapeutiques**

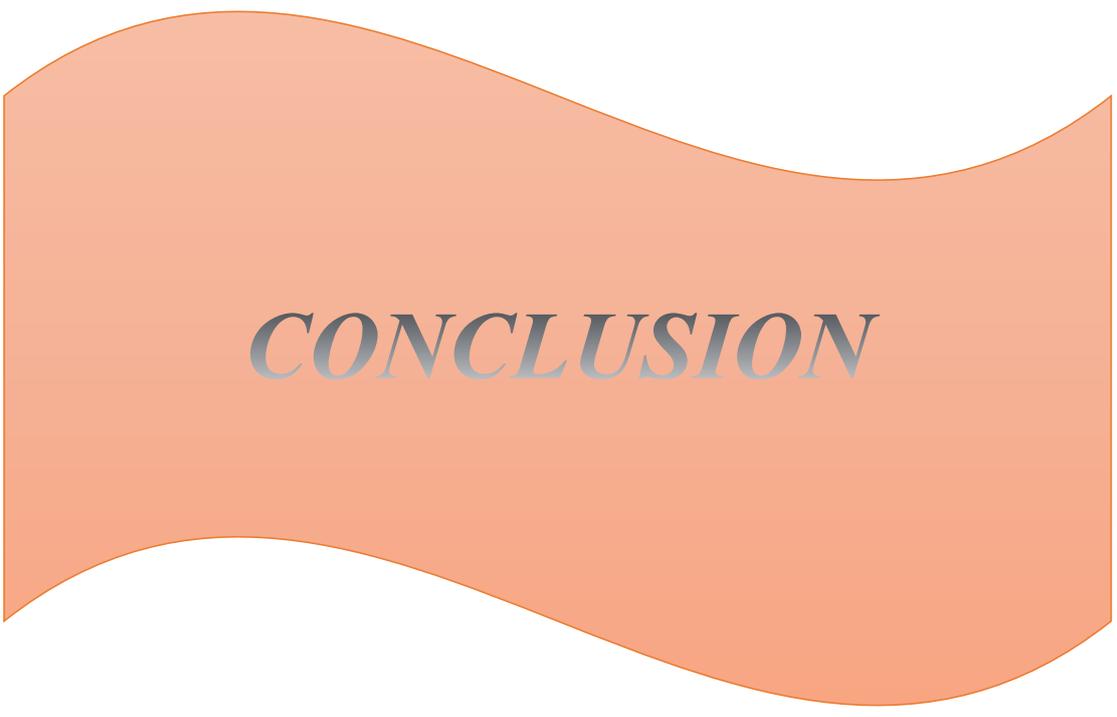
Selon les études, le protocole basé sur 4AC/4TXT utilisant les molécules doxorubicine, cyclophosphamide, docetaxel sont connu par leur hématotoxicité, cardiotoxicité et hépatotoxicité cela est expliqué par :

La destruction des cellules souches hématopoïétiques par la doxorubicine. Toutes les cellules sanguines qui sont des cellules très rapidement renouvelables peuvent être détruites au niveau médullaire (Lahouel, 1985) (121) .

Ainsi que la présence de la doxorubicine qui exerce une hépatotoxicité, d'où la libération de l'ASAT dans le milieu extracellulaire selon (Panis et al. ,2012) (122).

Pour ce qui est du docetaxel, il augmente la concentration de la doxorubicine dans le foie en cas d'association Docetaxel-Doxorubicine selon l'étude de (Pieniozek et al, 2013), cela peut provoquer une destruction cellulaire ou augmenter la perméabilité des cellules hépatiques (Waloo et al, 2014).(123,120).





***CONCLUSION***

L'évaluation du profil biologique des patientes atteintes d'un cancer de sein traitées par chimiothérapie est d'une importance extrême. Ceci est dû à la perturbation induite par les anticancéreux qui affecte plusieurs organes.

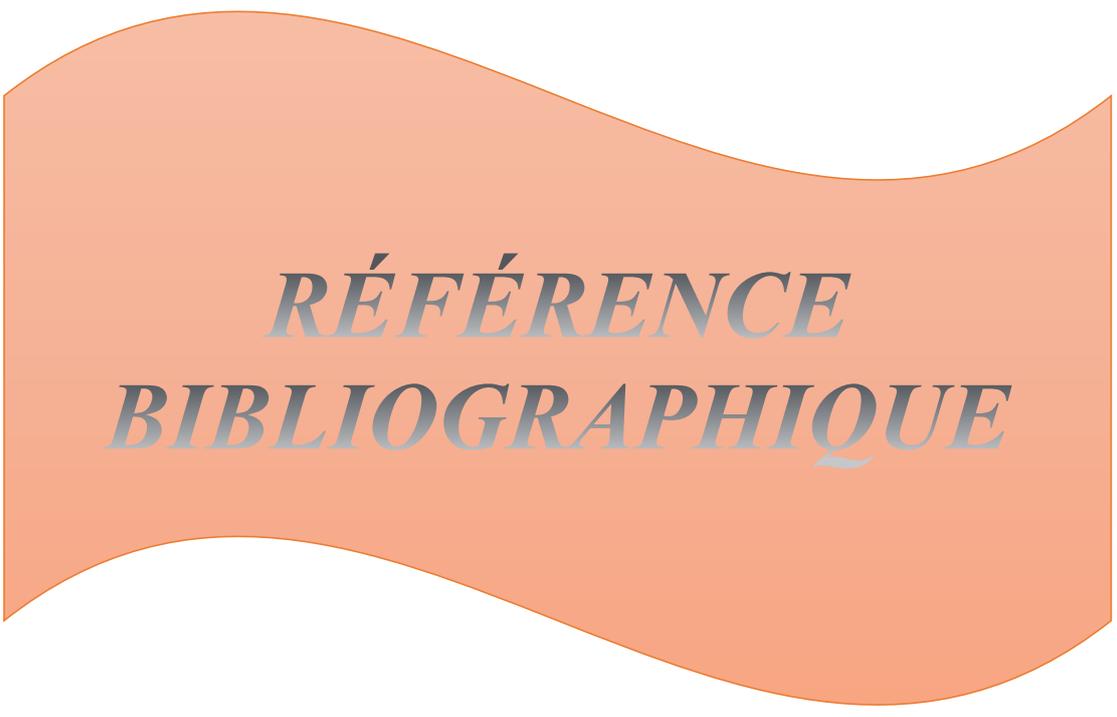
Nous avons mené une étude sur le profil biologique de 55 patientes atteintes d'un cancer de sein traitées par chimiothérapie au niveau du centre de lutte contre le cancer (CLCC) DBK, Tizi-Ouzou.

La présente étude a permis de démontrer que le traitement par la chimiothérapie peut provoquer une anémie, une diminution du nombre de globules blancs et de polynucléaires neutrophiles à des fréquences variables. Cependant aucune variation importante n'a été rencontrée avec les autres paramètres.

La comparaison des résultats du bilan biologique des patientes en respectant un intervalle de 04 cycles de chimiothérapie a montré une stabilité de tous les paramètres.

Le protocole 4AC/4TXT est le protocole qui a donné plus de perturbations sur le plan biologique. Une surveillance rigoureuse des patientes sous ce protocole est nécessaire afin d'éviter des éventuelles complications.

Les résultats qu'a rapportés notre étude peuvent être le point de départ pour d'autres recherches, c'est pour cela que nous préconisons d'élargir la population d'étude, d'avoir des groupes de patientes homogènes en fonction des critères cliniques et épidémiologiques afin de mieux évaluer ces perturbations, ce qui permettra d'améliorer la prise en charge des patientes, de mieux évaluer la balance bénéfique/risque des anticancéreux, et minimiser les effets indésirables.

A decorative orange banner with wavy, undulating edges, centered on the page. The banner contains the text 'RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE' in a bold, italicized, grey font.

***RÉFÉRENCE  
BIBLIOGRAPHIQUE***

1. Amaadour L, El Mrabet FZ, Atreche L, El Rhazi K, Oualla K, Benbrahim Z, et al. L'insuffisance ovarienne chimio-induite dans le cancer du sein : étude rétrospective de 100 cas. Bull Cancer (Paris). sept 2020;107(9):854- 60.
2. 12-algeria-fact-sheets.Globocan.
3. Zaman K, Ambrosetti A, Perey L, Jeanneret-Sozzi W. Cancer du sein chez la jeune femme : traitements adjuvants et désir de grossesse. Rev Médicale Suisse. 2007;5.
4. Klass M. L'ACTIVITÉ PHYSIQUE, OUTIL DE PRÉVENTION ET DE LUTTE CONTRE LES EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS DU CANCER. 55:8.
5. What Is Cancer? - National Cancer Institute [Internet]. 2007 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
6. Cancer [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
7. Zou D, Yoon HS, Perez D, Weeks RJ, Guilford P, Humar B. Epigenetic silencing in non-neoplastic epithelia identifies E-cadherin (CDH1) as a target for chemoprevention of lobular neoplasia. J Pathol. juin 2009;218(2):265 - 72.
8. A A, B GG. Genome instability: a mechanistic view of its causes and consequences. Nat Rev Genet [Internet]. mars 2008 [cité 10 juin 2022];9(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18227811/>
9. Antoniou AC, Pharoah PDP, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. Br J Cancer. 7 janv 2002;86(1):76- 83.
10. Marie R, 2013 - Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas thèse de doctorat, Université Paris 7 -Paris Diderot, 70 p.
11. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
12. KAMINA P. Anatomie Clinique. 3ème édition, 3ème tirage. [s.l.] : Maloine, 2012. 342 p.ISBN : 978-2-224-03181-7.
13. Lee S. Les seins [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/the-breasts>

14. Verbeke S, 2010 - Etude des voies de signalisation du récepteur p75<sup>ntr</sup> impliquées dans la croissance des cellules de cancer du sein thèse de doctorat, Université des Sciences et Technologies de Lille, 170 p.
15. Houdebine LM La physiopathologie du sein en dehors de la lactation et physiologie de la lactation . In M. Espié, A. Gorins. Le Sein. Paris, Eska, 1995 46-56.
16. Cellule cancéreuse et tissu cancéreux, Collège Français des Pathologistes (CoPath),2011\_2012.
17. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes - PubMed [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857015/>
18. Masson E. Cancer du sein métastatique : progrès dans la prise en charge et limites actuelles [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/678880>
19. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 juin 2010;28(16):2784- 95.
20. Ross null, Fletcher null. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. The Oncologist. 1998;3(4):237- 52.
21. Tubiana M. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. C R Biol. févr 2008;331(2):114-25. C R Biol. 1 févr 2008;331(2):114- 25.
22. Rochefort H. Cancérogenèse hormonale chez la femme : des mécanismes à la prévention. C R Biol. 1 févr 2008;331(2):104- 13.
23. Monier R. Aspects fondamentaux mécanismes de cancérogenèse et relation dose– effet. Comptes Rendus Académie Sci - Ser III - Sci Vie. juill 2000;323(7)603-10.
24. Bidard FC, Poupon MF. Biologie du processus métastatique. médecine/sciences. 1 janv 2012;28(1):89- 95.
25. Carella F, Feist SW, Bignell JP, De Vico G. Comparative pathology in bivalves: Aetiological agents and disease processes. J Invertebr Pathol. 1 oct 2015;131:107- 20.
26. Dépistage organisé du cancer du sein : des éléments de réponse aux controverses récurrentes - ClinicalKey [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-fr.snd11.arn.dz/#!/content/playContent/1-s2.0-S2211570613003196?returnurl=null&referrer=null>

27. Dépistage du cancer du sein : orienter vos patientes en fonction de leur niveau de risque - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes>
28. Haute autorité de santé, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé.
29. Doutriaux-Dumoulin I. Mammographie et échographie mammaire. *J Radiol.* 1 oct 2008;89(10):1220.
30. Masson E. Techniques d'exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, imagerie par résonance magnétique) [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/50096/techniques-d-exploration-radiologique-du-sein-mamm>
31. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA.* 8 déc 2004;292(22):2735 - 42.
32. Tardivon A, Athanasiou A, Ollivier L, Neuenschwander S. Mise au point sur la place de l'IRM dans le bilan initial du cancer du sein localisé. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 mai 2007;35(5):457- 63.
33. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp Ther Med.* sept 2010;1(5):747- 54.
34. Riedinger JM. Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ? *Médecine Nucl.* 1 janv 2010;34(1):44- 51.
35. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2009;35 Suppl 1:1- 22.
36. Breast Cancer Surgery's Impact on Quality of Life - National Cancer Institute [Internet]. 2021 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2021/breast-cancer-mastectomy-quality-of-life>
37. Masson E. Synthèse des recommandations nationales et internationales concernant les indications de la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire après ganglion sentinelle positif dans la prise en charge des cancers du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1109893/article/synthese-des-recommandations-nationales-et-interna>

38. Rouzier R, Hini JD, Bonneau C. Le concept du ganglion sentinelle : une révolution dans la prise en charge de l'envahissement ganglionnaire – revue avec focus sur le cancer du sein. Bull Académie Natl Médecine [Internet]. 26 févr 2022 [cité 31 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407922000541>
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet Lond Engl. 14 mai 2005;365(9472):1687- 717.
40. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. [Radiotherapy of breast cancer]. Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. sept 2016;20 Suppl:S139-146.
41. Masson E. La chimiothérapie cytotoxique [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/936064/la-chimiotherapie-cytotoxique>
42. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-387/hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-efficacite-et-effets-adverses>
43. Bergerat JP. Place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein: Reste-t-il des indications aux anti-œstrogènes de type tamoxifène? Presse Médicale. 1 févr 2007;36(2, Part 2):333- 40.
44. Cancer du sein: inhibiteurs de l'aromatase en situation adjuvante, un peu, beaucoup ou pas du tout? [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-130/cancer-du-sein-inhibiteurs-de-l-aromatase-en-situation-adjuvante-un-peu-beaucoup-ou-pas-du-tout>
45. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. JAMA. 20 juill 2011;306(3):269- 76.
46. Masson E. Thérapeutique du cancer. Sous la direction de J.-F. Morère, F. Mornex, D. Soulières. Paris, Springer-Verlag France (2011). 1020 pp., ISBN : 9782817800202. 110 € TTC. [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/678172/therapeutique-du-cancer-sous-la-direction-de-j-f-m>
47. Lv Q, Meng Z, Yu Y, Jiang F, Guan D, Liang C, et al. Molecular Mechanisms and Translational Therapies for Human Epidermal Receptor 2 Positive Breast Cancer. Int J Mol Sci. 14 déc 2016;17(12):2095.

48. par le COLLÉGE NATIONAL de PHARMACOLOGIE MÉDICALE. UE6 initiation à la connaissance du médicament. 3<sup>ème</sup>. Paris: Vernazorbres-Grego; 2015.
49. Yann Lamotte. Design, synthèse et évaluation biologique de mimes du Paclitaxel dérivés de la proline. [Paris]: UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE SORBONNE; 2015.
50. La régulation du cycle cellulaire : introduction générale | RN' Bio [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: [https://rnbio.upmc.fr/bio-cell\\_cycle-cellulaire\\_introduction](https://rnbio.upmc.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction)
51. Hunt T, Nasmyth K, Novák B. The cell cycle. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 27 déc 2011;366(1584):3494- 7.
52. Viallard JF, Lacombe F, Belloc F, Pellegrin JL, Reiffers J. Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2001;5(2):109- 29.
53. Sánchez I, Dynlacht BD. New insights into cyclins, CDKs, and cell cycle control. *Semin Cell Dev Biol*. juin 2005;16(3):311 - 21.
54. Cancers du sein: les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein/traitement-cancer>
55. Booser DJ, Hortobagyi GN. Anthracycline antibiotics in cancer therapy. Focus on drug resistance. *Drugs*. févr 1994;47(2):223 - 58.
56. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. juin 2004;56(2):185- 229.
57. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: Is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *The Breast*. avr 2012;21(2):142- 9.
58. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tullio MT. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Med Chem*. nov 2001;8(13):1649- 60.
59. Landry Y, Gies JP. Pharmacologie des cibles à la thérapeutique. 3<sup>ème</sup>. Paris: DUNOD; 2014. 500 p.
60. V.BERNARDES-GENISSON, J.D.BRION, O.DUVAL, M.PLAT. Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers. Vol. 6. Paris: TEC & DOC; 2003. 880 p.
61. Robert Jacques. Pharmacologie des cancers. Lavoisier. Paris; 2015. 646 p.

62. Cyclophosphamide : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyclophosphamide-1145.html>
63. monographie du 5 fluorouracile.PDF.
64. Teixeira L, Barry S, Debourdeau P, Cohen A, Tournigand C. [Cardiotoxicity of 5-fluorouracil]. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2004;91 Suppl 3:154- 8.
65. Schellens JHM. Capecitabine. The Oncologist. 2007;12(2):152- 5.
66. Lansiaux A. Les antimétabolites. Bull Cancer (Paris). nov 2011;98(11):1263- 74.
67. Dictionnaire humanisé des cancers [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-307/dictionnaire-humanise-des-cancers>
68. Prise en charge médicamenteuse - Prise en charge thérapeutique du cancer du sein [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://123dok.net/article/prise-charge-m%C3%A9dicamenteuse-prise-charge-th%C3%A9rapeutique-cancer-sein-2.nq745krq>
69. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Traitements - La chimiothérapie [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-chimiotherapie.html/>
70. Masson E. Perfusion, nutrition parentérale et chimiothérapie à domicile [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/975018/perfusion-nutrition-parenterale-et-chimiotherapie->
71. Glossaire médical | Chambre implantable (port-à-cath) | Hôpital Erasme [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/services-de-soins/glossaire-medical/chambre-implantable-port-a-cath>
72. Catheter, Peripherally Inserted Central (PICC): Image Details - NCI Visuals Online [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=10085>
73. Curé H, Abrial C, Mouret-Reynier MA, Amat S, Van Praagh I, Ferrière J -P., et al. Indications, contre-indications, résultats attendus et choix de la chimiothérapie néo-adjuvante du cancer du sein opérable. ONCOLOGIE. mai 2004;6(3):187- 92.
74. referentiel-senorif-2021-2022.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-senorif-2021-2022.pdf>

75. Référence Sein (principes de prise en charge). [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/trc/sein-principes-de-prise-en-charge#11.2.Chimioth%C3%A9rapie>
76. référentiel-cancer-du-sein-gustaveroussy-curie-2016-2017.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-cancer-du-sein-gustaveroussy-curie-2016-2017.pdf>
77. T.Kuehr, J.Thaler. Chemotherapy protocols 2019. Austria; 2019.
78. Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN – SENORIF 2021-2023.
79. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 27 oct 2005;353(17):1773- 83.
80. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, Paszat L. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* oct 2007;120(5):1125- 32.
81. Masson E. Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/27572/place-actuelle-des-dosages-du-ca-15-3-dans-le-canc>
82. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, De Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2009;114(3):403- 12.
83. Ihemelandu CU, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, Siram SM, Leffall LD, et al. Basal cell-like (triple-negative) breast cancer, a predictor of distant metastasis in African American women. *Am J Surg.* févr 2008;195(2):153- 8.
84. Masson E. Surveillance des patientes après traitement d'un cancer du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/658941/surveillance-des-patientes-apres-traitement-dun-ca>
85. V.BERNARDES-GENISSON, J.D.BRION, O.DUVAL, M.PLAT. médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers. Vol. 6. Paris: TEC & DOC; 2003. 880 p.
86. CLARE F. L'ANEMIE CHIMIO-INDUITE. [ANGERS]: UNIVERSITE D'ANGERS; 2018.
87. Pérol M, Fournel P, Robinet G, Dansin E, Morère JF. Agents stimulant l'érythropoïèse et prise en charge de l'anémie chimio-induite : point d'actualité – Agents stimulating erythropoiesis and management of chemo-induced anaemia. :4.

88. Letarte N. L'éducation thérapeutique d'un patient atteint de toxicité hématologique secondaire à une chimiothérapie. *Actual Pharm.* 1 juin 2012;51(516, Supplement 1):6- 8.
89. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol.* août 2014;30(8):869- 78. In.
90. Pein F, Vassal G, Sakiroglu C, Tournade MF, Lemerle J. Aspects pédiatriques de la toxicité cardiaque des anthracyclines et implications pratiques pour sa prévention. *Arch Pédiatrie.* 1 oct 1995;2(10):988- 99.
91. Chemotherapy\_and\_renal\_toxicity20160125-12282-10rmtc6-with-cover-page-v2.pdf.
92. Geubel AP, Rahier J. Toxicité hépatique des médicaments: le point de vue du clinicien... et du pathologiste. *Acta Endosc.* 1 juin 2006;36(3):315- 23.
93. Martin ED. Perturbation du bilan hépatique et traitement anticancéreux. :8.
94. Cullen JM. Mechanistic classification of liver injury. *Toxicol Pathol.* 2005;33(1):6- 8.
95. Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Ann Hepatol.* déc 2020;19(6):597- 601.
96. Orbach D, Brisse H, Doz F. Toxicité neurologique centrale des chimiothérapies : état des connaissances actuelles. *Arch Pédiatrie.* juin 2003;10(6):533- 9.
97. Breast Cancer in Young Women: Rare Disease or Public Health Problem? | Breast Cancer | JAMA Oncology | JAMA Network [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2398180>.
98. This P. [Breast cancer and fertility: critical review, considerations and perspectives]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2008;95(1):17- 25.
99. Shapiro CL, Recht A. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344(26):1997–2008. *N Engl J Med.* 28 juin 2001;344(26):1997- 2008.
100. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *The Oncologist.* mai 2006;11(5):422- 34.
101. Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril.* nov 2008;90(5):1635- 9.
102. Amaadour L, El Mrabet FZ, Atreche L, El Rhazi K, Oualla K, Benbrahim Z, et al. L'insuffisance ovarienne chimio-induite dans le cancer du sein : étude rétrospective de 100 cas. *Bull Cancer (Paris).* sept 2020;107(9):854- 60.

103. Cottu P. Traitements médicaux des cancers féminins et sexualité. :4. In.
104. Tiotiu A, Clément-Duchêne C, Martinet Y. Prise en charge de l'anémie chimio-induite dans le cancer bronchique. *Rev Mal Respir.* 1 oct 2015;32(8):809- 21.
105. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G. Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie Thérapeutique.* mai 2005;1(2):101 - 14.
106. Delanaye P, Chapelle JP, Gielen J, Krzesinski JM, Rorive G. [Cystatin C in the evaluation of renal function]. *Néphrologie.* 2003;24(8):457- 68.
107. Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med.* juin 1979;90(6):929- 31.
108. Seguro AC, Shimizu MH, Kudo LH, dos Santos Rocha A. Renal concentration defect induced by cisplatin. The role of thick ascending limb and papillary collecting duct. *Am J Nephrol.* 1989;9(1):59- 65.
109. Cancer du sein [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
110. Romieu I, Dossus L, Willett WC, editors (2017). *Energy Balance and Obesity.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 10). Available from: <http://publications.iarc.fr/553>.
111. Mme Mathilde His. Surpoids, obésité et survie après cancer du sein dans la cohorte E3N. [France]: PARIS-SUD;
112. ALLIOUA Fakia, DELLAL Khaldia, Pr. Oudai. Cancer du Sein, Mémoire de fin d'études,. CHU Khelil Amrane, Béjaia, Faculté de Médecine de Béjaia. [Béjaia]: Abderrahmane Mira;
113. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective à propos de 124 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 juin 2013;41(6):356 - 60.
114. Boufettal H, Noun M, Samouh N. Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. *Cancer/Radiothérapie.* 1 déc 2010;14(8):698- 703.
115. carol. prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse a l'officine par homeopathie ,aromathérapie et phytothérapie. [france]: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2017.
116. Chenoufi O, Messadia S. Etude de l'hémo- toxicité causé par la chimiothérapie dans la région de Tébessa (Exemple sur les patientes atteintes du cancer de sein) [Internet] [Thesis].

Universite laarbi tebessi tebessa; 2020 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <http://dspace.univ-tebessa.dz:8080/jspui/handle/123456789/http://localhost:8080/jspui/handle/123456789/2661>

117. Irina Portier 1, Robert A Campbell 1 2, Frederik Denorme 1. Mechanisms of immunothrombosis in COVID-19 - PubMed [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34232139/>

118. Adeline C. PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE DES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie). [France]: UNIVERSITÉ DE LIMOGES; 2016.

119. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G. [Anticancer drug-induced nephrotoxicity]. *Nephrol Ther.* mai 2005;1(2):101 - 14.

120. Hozayen WG, Seif HSA, Amin S. Protective Effects of Ruitn and / or Hesperidin Against Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity. *Int J Clin Nutr.* :8.

121. Etude de la toxicité hématologique hépatique et rénale de deux médicaments anticancéreux la doxorubicine et le ccnu chez le rat / Mesbah Lahouel; Dir. M. Zitouni, Ed. Université de rouen.-[s.l] : [s.n],1985.-208 f.

122. Panis C, Herrera ACSA, Victorino VJ, Campos FC, Freitas LF, De Rossi T, et al. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* mai 2012;133(1):89- 97.

123. Pieniążek A, Czepas J, Piasecka-Zelga J, Gwoździński K, Koceva-Chyła A. Oxidative stress induced in rat liver by anticancer drugs doxorubicin, paclitaxel and docetaxel. *Adv Med Sci.* 1 juin 2013;58(1):104- 11.

## ANNEXE 01

Tableau I : classification de l'Union internationale contre le cancer (UICC) (38).

<b>la taille de la tumeur (T)</b>	
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.
Tis	Tumeur (carcinome) in situ
T0	Tumeur imperceptible
T1	Tumeur inférieure à 20 mm
T1a	1 mm < tumeur < 5 mm dans sa plus grande dimension.
T1b	5 mm < tumeur < 1 cm dans sa plus grande dimension.
T1c	1 cm < tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension.
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b).
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral.
T4b	Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.
T4c	T4a + T4b.
T4d	Tumeur inflammatoire
<b>Adénopathies régionales (N)</b>	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Absence de métastases ganglionnaire régional
N1	Métastases de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou métastases des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1a	Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional
N1b	Métastases dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastases de 4 à 9 ganglions axillaires ou métastases des ganglions mammaires internes homolatéraux
N3	Adénopathie mammaire interne homolatérale
<b>la présence de métastases à distance (M)</b>	
Mx	Métastases à distance non évaluables
M0	Absence de métastases
M1	Présence de métastases (adénopathies sus-claviculaire comprise)

## ANNEXE 02

**Tableau II** : Classification clinique de l'Americain Joint Committee on Cancer (AJCC) (38)

Stade	Description	Indicateurs
Stade 0	Cancer in situ, non infiltrant	Tis N0 M0
Stade I	La tumeur mesure au plus 2 cm et il n'y a pas de propagation à l'extérieur du sein	T1 N0 M0
Stade II A	La tumeur mesure de 2 à 5 cm et/ou il y a une atteinte ganglionnaire satellite mineure	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
Stade IIB		T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
Stade IIIA	Atteinte locale importante et/ou atteinte ganglionnaire satellite majeure	T0N2M0 ; T1N2M0 ; T2N2M0 ; T3N1M0 ; T3 N2 M0
Stade III B		T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
Stade IV	Tumeur avancée localement et/ou métastases à distance	Tous T Tous N M1

## ANNEXE 03

**Tableau III** : Classification selon le Grade reconnu par l'OMS : SBR modifié par Elston et Ellis(39).

Différenciation		Grades
Glandes et tubules > 75% de la tumeur	1	Grade I D+A+M : 3 à 5
Glandes et tubules 10 à 75% de la tumeur	2	
Glandes et tubules < 10% de la tumeur	3	
<b>Anisocaryose</b>		Grade II D+A+M : 6 à 7
Noyaux petits réguliers et uniformes	1	
Augmentation de taille et variation modérées	2	
Variation marquée	3	Grade III D+A+M: 8 à 9
<b>Mitoses (à adapter au 0 du champ x400 ex=0,63 mm)</b>		
0 à 11/10 CFG	1	
12 à 22	2	
> 23	3	

**ANNEXE 04**

**Tableau IV : La classification génomique moléculaire (40).**

<b>Les cancers du sein dits (luminaux / luminal like)</b>
<p>Ils sont dits luminaux car leurs gènes codent les protéines des cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules du sein.</p> <p>Il existe deux sous types selon l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE+)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ luminal A: Cancer de bas grade et de bon pronostic avec une forte expression des récepteurs hormonaux</li><li>▪ luminal B : Cancer de grade plus élevé, plus prolifératif, de mauvais pronostic avec une faible expression des récepteurs hormonaux</li></ul>
<b>Les cancers du sein dits (HER2+++/ HER2 like)</b>
<p>Ils surexpriment l'oncoprotéine HER2, une protéine appartenant à la superfamille des récepteurs à EGF mais ils peuvent également exprimer les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Ce sont des cancers de grade III, de mauvais pronostic et sont très prolifératifs</p>
<b>Les cancers du sein de phénotype basal (basal like)</b>
<p>Ils n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni l'oncoprotéine HER2 et ils sont souvent désignés par le terme (triple négatif), (estrogene receptor négatif, progesterone receptor négatif et HER2 négatif). Ce sont des cancers de grade III, de mauvais pronostic.</p>

## ANNEXE 05

**Tableau V** : Classification anatomo-pathologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (41).

<b>Tumeurs épithéliales bénigne</b>
Papillome intracanalair Adénome du mamelon Adénome tubuleux Adénome lactant
<b>Tumeurs épithéliales malignes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non infiltrantes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinome non infiltrant (in situ)</li> <li>Carcinome intra-canalair sans autre indication</li> </ul> </li> <li>▪ Infiltrantes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinome lobulaire in situ</li> <li>Carcinome infiltrant</li> <li>Carcinome canalaire infiltrant sans forme commune</li> <li>Carcinome canalaire infiltrant avec composante intra-canalair prédominante</li> <li>Carcinome lobulaire infiltrant</li> <li>Carcinome mucineux</li> <li>Carcinome médullaire</li> <li>Carcinome papillaire</li> <li>Carcinome tubuleux</li> <li>Carcinome adénoïde kystique</li> <li>Carcinome sécrétant</li> <li>Carcinome apocrine</li> <li>Carcinome métaplasique</li> <li>Carcinome riche en glycogène</li> <li>Carcinome à cellules en bague à chatons</li> <li>Carcinome à cellules riches en lipides</li> <li>Carcinome à différenciation neuro-endocrine</li> <li>Maladie de Paget du Mamelon</li> </ul> </li> </ul>
<b>Tumeurs épithéliales et conjonctivales mixtes</b>
Fibro-adénome Tumeur phylloïde «Carcinosarcome

## ANNEXE 6

Les recommandations d'administration et ajustement posologique des antinéoplasiques les plus utilisés.

## Les anthracyclines

Indication	Posologie et Mode d'administration
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer du sein métastatique.</li> <li>- le traitement adjuvant du cancer du sein précoce chez les femmes en préménopauses ou périménopauses (88).</li> </ul>	<p>une injection I.V de 60 à 75 mg/m<sup>2</sup>, répétées toutes les 3 semaines et son administration se fait généralement en bolus bref de 3 à 10 min (89).</p>

## Les Taxanes

Indication	Posologie et Mode d'administration
<ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire.</li> <li>-cancer du sein avancé localisé ou métastatique (93).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel injectable est administrés 1 heure après le traitement par la doxorubicine, à raison de 50 mg/m<sup>2</sup>, et le cyclophosphamide à raison de 500 mg/m<sup>2</sup> (93).</li> <li>- le paclitaxel est recommandé à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup>, dose pouvant aller jusqu'à 220 mg/m<sup>2</sup> en I.V., sur une période de trois heures, parfois, seul mais le plus souvent en association avec une anthracyclines ou le trastuzumab, toutes les trois semaines.</li> <li>- En situation métastatique seulement, le paclitaxel peut également être associé à la gemcitabine ou au bevacizumab (92).</li> </ul>

## Les cyclophosphamide

Indication	Posologie et Mode d'administration
<p>traitement adjuvant et en palliatif des adénocarcinomes mammaire (92).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 250 à 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 30 min à 2 h toutes les deux à quatre semaines (92).</li> <li>- une formulation orale de 25 à 50 mg est utilisée en clinique (95).</li> </ul>

## Le 5FU

Indication	Posologie et Mode d'administration
<p>le traitement du cancer de sein, en situation adjuvante (après traitement locorégional) et métastatique (en cas de rechute) (92).</p>	<p>Une dose en I.V., de 500mg /m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines (92).</p>

**La capecitabine**

Indication	Posologie et Mode d'administration	Observation
le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique <b>(98)</b> .	1 250 mg/m <sup>2</sup> , pris deux fois par jour (matins et soirs, pour un total quotidien de 2 500 mg/m <sup>2</sup> ), pendant 14 jours, suivis d'une période de repos de 7 jours <b>(99)</b> .	Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau, dans les 30 minutes suivant un repas <b>(100)</b> .

**La gemcitabine**

Situation	Posologie et Mode d'administration	Observation
En association avec le paclitaxel pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récurrent.	Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en association avec le paclitaxel. Il est recommandé d'administrer le paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> ) le jour 1 par perfusion intraveineuse d'une durée approximative de 3 heures, suivi de Gemcitabine (1250 mg/m <sup>2</sup> ) par perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours.	Il faut que le nombre absolu de granulocytes soit $\geq 1500 \times 10^6/L$ et que le nombre de plaquettes soit $\geq 100,000 \times 10^6/L$ avant chaque cycle <b>(102)</b> .

## ANNEXE 7

Les molécules présentes dans le tableau ci-dessous sont moins fréquentes en pratique courantes.

**les antinéoplasiques les moins utilisés (92,103,104).**

Molécule	Classe	Mode d'administration	Indication	Posologie
Vinorelbine	Poison de fuseau (Vinca-alkaloides)	I.V.  Orale	Cancer du sein métastatique	25 à 30 mg/m <sup>2</sup> /semaine  60 mg/m <sup>2</sup> /semaine
Méthotrexate	Antimétabolite (analogue folique)	I.V.	Tumeurs solide (sein)	50mg/m <sup>2</sup>
Cisplatine Carboplatine	Agents alkylant (complexe du platine)	Perfusion I.V lente, de 30min à 2h	Sein TN	50 à 120mg/m <sup>2</sup> dissoute dans une solution de chlorure de sodium à 4,5 ou 9 %.  250 à 400 mg/m <sup>2</sup>
Étoposide	Inhibiteur de la topoisomérase II (Epipodophyllotoxines)	I.V.	Tumeurs solide (sein)	50 à 150 mg/m <sup>2</sup>
Pémétréxed	Antimétabolite (anti-folates)	I.V.	Tumeurs solide (sein).	500mg/m <sup>2</sup>
Eribulin	Poison de fuseau	I.V sur 2 à 5 min au-jour 1 et 8.	Cancer de sein métastatique ou localement avancé.	1,23mg/m <sup>2</sup>

## ANNEXE 8

Tableau : Protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante (40).

Cancer du sein neoadjuvant	Standards	Option
<b>Triple négatifs</b> ≥2 cm et/ou N+	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 cycles d'AC60/EC90 q14 jours suivis de 12 paclitaxel 80 hebdomadaires sans pause.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EC100/AC60 q21j x 4 suivi de 12 paclitaxel 80 hebdomadaires</li> <li>Possibilité d'ajouter du carboplatine au Paclitaxel hebdomadaire.</li> </ul>
<b>HER2+++</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3-4 EC100/AC60 suivis de 3-4 cycles de taxanes + Trastuzumab, poursuite Trastuzumab pour 18 cures au total.</li> </ul>	<p>En cas d'exposition antérieure ou contre-indication aux anthracyclines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4-6 docétaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab ou,</li> <li>6 docétaxel 75 carboplatine AUC 5 +Trastuzumab puis poursuite Trastuzumab pour 18 cures au total.</li> <li>Le docétaxel peut être une alternative hebdomadaire. du paclitaxel</li> </ul>
<b>Luminaux RH+ HER2-</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3-4 EC 100 ou 4 AC tous les 21 jours suivis de 3-4 cycles de docétaxel tous les 21 jours ou 12 Taxol hebdomadaire sans pause.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4-6 docétaxel 75 cyclophosphamide 600 si contre-indication aux anthracyclines.</li> </ul>

## ANNEXE 9

Protocole de chimiothérapie adjuvante (40, 42).

Cancers du sein ADJUVANT	Standard	Options
<b>Triple négatifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 cycles de AC60/E90C600 q 14 jours suivis de 12 paclitaxel 80 hebdomadaires sans pause.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Petits cancers triples négatifs (pT1 pN0): EC standard q 3 semaines x 3-4 cycles, puis 3-4 cycles de taxanes.</li> <li>▪ Option : platine si N+ en association au paclitaxel si forme grave</li> <li>▪ Femme âgée <math>\geq 70</math> ans : 4-6 Docetaxel + Cyclophosphamide ; schémas séquentiels et/ou dose-dense uniquement en option, si elle est en très bon état général.</li> <li>▪ Si contre-indication aux anthracyclines, une alternative par schéma séquentiel de CMF-paclitaxel.</li> <li>▪ Option Capecitabine métronomique post séquentiel adjuvant pour des formes graves</li> </ul>
<b>HER2 -</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3-4 (F) EC 100 suivis de 3-4 Taxotère 100 (5FU optionnel).</li> <li>▪ 4 AC ou 3-4 (F) EC100 + 12 Taxol hebdomadaires sans pause.</li> <li>▪ 4 Taxotère-Cyclophosphamide (femmes âgées, maladie limitée N-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AC60/EC75 dose dense q2w x 4-6 suivis de 12 Taxol hebdomadaires ou 4 Taxotère.</li> <li>▪ FEC 100 x 6 si contre-indication aux taxanes.</li> <li>▪ 6 Taxotère Cyclophosphamide si contre-indication aux anthracyclines ou traitée auparavant par anthracyclines.</li> </ul>
<b>HER2+++</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 EC90-100/AC suivis de 4 cycles de taxanes + Trastuzumab, poursuite Trastuzumab pour 1 an au total</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Option : 3 cycles d'EC suivis de 3 cycles de taxanes + trastuzumab</li> <li>▪ Option : 4 EC puis 4 taxanes + Trastuzumab et Pertuzumab si N+ cancer agressif.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schéma Tolaney : Paclitaxel 80 hebdomadaires 12 injections + Trastuzumab 1 an, réservé à des cancers du sein pT1 pN0.</li> <li>▪ Jones : 4 TC trastuzumab si CI aux anthracyclines/âge.</li> <li>▪ En cas d'exposition antérieure ou contre- indication aux anthracyclines 4-6 Docetaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab ou 6 Docetaxel 75 carboplatine AUC5 Trastuzumab puis Trastuzumab pour 1 an au total.</li> <li>▪ Un schéma dose-dense peut être une option si N+/prolifération élevée.</li> <li>▪ Femme âgée <math>\geq 70</math> ans : 4 Docetaxel + Cyclophosphamide + trastuzumab ; séquentiel uniquement en option, si en très bon état général.</li> <li>▪ Option pour EC : EC75/750</li> </ul>
--	--	---

## ANNEXE 10

Protocole de chimiothérapie métastatique HER2+++**(40)**.

<b>HER2 POSITIF</b>	
<b>1ère Ligne</b>	<p>Le choix du traitement de première ligne doit être basé sur un intervalle bien défini après la fin du traitement adjuvant par le trastuzumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si intervalle libre <math>\geq</math> 12 mois ou stade IV de novo : trastuzumab + pertuzumab + taxane RH+ : trastuzumab + pertuzumab + hormonothérapie RH- : trastuzumab + pertuzumab</li> <li>▪ Si intervalle libre &lt; 12 mois : Le traitement de première ligne par T-DM1 est préféré.</li> <li>▪ Si contre-indication aux taxanes (comorbidités, âge) : considérer une chimiothérapie avec vinorelbine ou capecitabine en combinaison avec trastuzumab ou pertuzumab ; possibilité d'un traitement antihormonale en combinaison avec trastuzumab seule ou trastuzumab + pertuzumab si cancer RH + et maladie peu agressive ou refus de la chimiothérapie par la patiente</li> </ul>
<b>2ème ligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement illimité par T-DM1.</li> </ul>
<b>3ème ligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement par trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) ou tucatinib-trastuzumab-capecitabine.</li> </ul>
<b>Lignes suivantes</b>	<p>Pour les lignes de thérapies ultérieures, le trastuzumab (I.V. ou S.C.) peut être administré avec plusieurs agents différents (chimiothérapie, traitements antihormonaux, traitement ciblé).</p>

**ANNEXE 11**

Protocole de chimiothérapie métastatique HER2- (40).

<b>HER2 NÉGATIF</b>	
<b>les premières lignes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Capecitabine (après test de déficit en DPD)</li><li>▪ Taxanes, anthracyclines (ces deux dernières, surtout en l'absence de rechute précoce après chimiothérapie adjuvante)</li><li>▪ Carboplatine en cas de mutation BRCA</li></ul>
<b>Des données suggèrent ensuite l'intérêt</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Eribuline</li><li>▪ Navelbine</li></ul>

## ANNEXE 12

Protocole de chimiothérapies métastatique triples négatives (40).

<b>TRIPLE NÉGATIFS</b>	
<b>en première ligne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Le choix se porte principalement sur les anthracyclines ou les taxanes.</li><li>▪ En cas de rechute avec un intervalle libre &gt; 12 mois, le choix s'oriente vers l'utilisation de taxanes seuls ou en association avec le bévacicumab (paclitaxel).</li><li>▪ En cas de rechute avec un intervalle libre <math>\leq</math> 12 mois, le choix s'oriente en l'absence de mutation BRCA vers l'utilisation d'un antimétabolite seul (capécitabine) ou associé à un sel de platine (carboplatine-gemcitabine) ou vers l'eribuline.</li></ul>
<b>En seconde ligne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ En deuxième ligne, le choix s'oriente vers la capécitabine ou l'eribuline.</li><li>▪ Le choix privilégie l'eribuline après l'antimétabolite (capécitabine) seul ou en association avec le sel de platine (carboplatine-gemcitabine) et inversement.</li><li>▪ d'autres options sont possibles comme la vinorelbine orale ou IV, le cyclophosphamide oral métronomique, ou l'étoposide oral.</li></ul>

## ANNEXE 13

Évaluation de la sévérité des perturbations hépatiques.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>ASAT/ALAT si normale à baseline</b>	> LSN – 3 x LSN	>3- 5 x LSN	>5– 20 x LSN	>20 x LSN
<b>ASAT/ALAT si perturbé à baseline</b>	1,5 – 3 x baseline	>3 - 5 x baseline	>5 – 20 x baseline	>20 x baseline
<b>PAL si normale à baseline</b>	> LSN – 2,5 x LSN	> 2,5 - 5 x LSN	>5 - 20 x LSN	>20 x LSN
<b>Bilirubine si normale à baseline</b>	>LSN – 1,5 x LSN	>1,5 – 3 x LSN	>3 – 10 x LSN	>10 x LSN
<b>Bilirubine perturbé à baseline</b>	>1,0 – 1,5 x baseline	1,5 – 3 x baseline	>3 – 10 x baseline	>10 x baseline

LSN: limite supérieure normale.

**ANNEXE 14**

Fiche de renseignements.

numéro du dossier		Numéro de cure	
Age		Provenance des patientes	
Taille		Poids	
État matrimonial		Age de mariage	
Grossesse		Age de la première grossesse	
Nombre d'enfants	Allaitement		Ménopause
Antécédents Personnels	Antécédents Chirurgicaux		Antécédents Familiaux
HDM	Localisation de la tumeur		Type de tumeur
Type de chimiothérapie	Protocole		TNM
Immunohistochimie	R progestérone : R œstrogène :		R HER2 : KI 67 :
Effets indésirables			
Bilan biologique			

## Résumé

L'introduction de la chimiothérapie anticancéreuse dans la prise en charge du cancer de sein a permis d'améliorer la survie et la qualité de vie des patientes. L'augmentation de l'efficacité de cette dernière nécessite une association de plusieurs molécules, ce qui induit des perturbations biologiques sur plusieurs organes.

Le but de notre étude est de déterminer ces perturbations et les évaluer chez une population de 55 femmes ayant un cancer du sein traitées par chimiothérapie au niveau du centre de lutte contre le cancer (CLCC), pendant une période de six mois allant du 26 décembre 2021 au 26 mai 2022, et cela, à travers une étude descriptive de type prospective.

L'étude a révélé des perturbations significatives de quelques paramètres biologiques à savoir l'hémoglobine, induite par les différents protocoles thérapeutiques de chimiothérapie.

Les recherches futures sur ce sujet semblent essentiellement devoir être orientées vers l'évaluation d'autres bilans biologiques. Au vu des résultats retrouvés, l'élaboration d'une stratégie thérapeutique doit tenir compte de l'ensemble des perturbations induites par les protocoles de chimiothérapies, ainsi que de l'ensemble des circonstances à risque cliniquement identifiables.

**Mots clés :** Cancer du sein, chimiothérapie, perturbations biologiques.

## Abstract

The introduction of cancer chemotherapy in the management of breast cancer has improved survival and quality of life for patients. The increase of its efficiency requires a combination of several molecules, which induces biological disturbances on several organs. The aim of our study is to determine these disturbances and to evaluate them in a population of 55 women with breast cancer treated with chemotherapy at the Anti-cancer center of DBK (CLCC) and this, through a descriptive study.

The study revealed significant disturbances of some biological parameters induced by the different therapeutic chemotherapy protocols.

Future research on this subject seems to be mainly oriented towards the evaluation of other biological assessments. In view of the results found, the elaboration of a therapeutic strategy must take into account all the disturbances induced by the chemotherapy protocols, as well as all the clinically identifiable risk circumstances.

**Key words :** Breast cancer, chemotherapy, biological perturbations.