



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

En : Science biologique

Option : Pharmacotoxicologie

Par :

M^{elle} .CHENOUI Oumaima

M^{elle} .MESSADIA Samira

Intitulée :

**Etude de l'hémato- toxicité causé par la
chimiothérapie dans la région de Tébessa (Exemple
sur les patientes atteintes du cancer de sein)**

Devant le jury :

| | | | |
|--------------------------|-----|-----------------------|---------------|
| M. Menaceur Fouad | MCA | Université de Tébessa | Président |
| M.Gasmi Salim | MCB | Université de Tébessa | Rapporteur |
| M.Benlakhel Amar | MAA | Université de Tébessa | Co-Rapporteur |
| Mme. Djerman N | MCA | Université de Tébessa | Examinatrice |

Date de soutenance : 28 / 06 / 2020

ملخص

مع التطور الاقتصادي وتغير نمط الحياة ، أصبح تواتر السرطانات أكثر أهمية ، وعلى الرغم من أن نظامنا الغذائي يحتوي على نظام تعديلي ، يبقى السرطان مهرباً منه.

في يومنا هذا تركز رعاية مريض السرطان على علاجات متعددة ومتنوعة لتحقيق أقصى تأثير مميت على الخلايا السرطانية. و لسوء الحظ على الرغم من التقدم العلاجي الذي تم تحقيقه ، فإن العلاج الكيميائي لا يحدث فرقاً بين المريض والسرطان في حد ذاته.

من أجل التحقيق في السمية الدموية للعلاج الكيميائي ، أجرينا دراسة على مجموعة تجريبية تتكون من 50 امرأة يعانين من سرطان الثدي وعولجن على مستوى مستشفى بوقرة بولعراس-بكارية- (نسبة). والمجموعة الشاهدة التي تتكون من 50 امرأة سليمة لا يعانين من أمراض يمكن أن تؤثر على نتائج دراستنا. تتراوح أعمار معظم أفرادنا بين 34 و 56 سنة.

من أجل معرفة التأثيرات السامة للأدوية المضادة للسرطان، أجرينا فحص مقاييس الدم المختلفة (كريات الدم كريات الدم الحمراء، كريات الدم البيضاء، الصفائح الدموية....) والكيمياء الحيوية (الترونساميناز ، اليوريا ، الكرياتينين..).

أظهرت التحليلات الإحصائية لمقارنة المقاييس البيولوجية بين النساء المصابات بالسرطان وتحت تأثير العلاج الكيميائي والنساء السليمات اختلافات كبيرة في التوازن الدموي والكيميائي الحيوي.

الكلمات المفتاحية: السرطان، المرضى، العلاج الكيميائي، السمية الدموية.

Abstract

With economic development and a change in lifestyle, the frequency of cancers has become more and more important, although our organism has a regulatory system, cancer remains an escape from it.

Today, the care of the cancer patient brings together multiple and varied treatments to obtain the maximum lethal effect on tumor cells. Unfortunately, despite the therapeutic progress achieved, chemotherapy does not make a difference between the patient and his Cancer.

In order to investigate the hematological toxicity of chemotherapy treatments, we carried out a study on an experimental group (n = 50) made up of women suffering from breast cancer and treated at the Bouguerra Boularess Hospital, Bekkaria (Tebessa). And a control group which is made up of 50 healthy women who have no illnesses that could affect the results of our study. The majority of subjects are between 34 and 56 years of age.

In order to know the influence exerted by the toxic effects of anticancer drugs, We carried out the assay of the various Hematological (FNS), biochemical parameters (TGO, TGP, urea, creatinine ...).

Statistical analysis of the comparison of biological parameters between women with cancer receiving chemotherapy treatment and healthy women showed significant differences in the hematological and biochemical balance.

Key words: cancer, the patients, chemotherapy, Hematological toxicity.

Résumé

Avec le développement économique et le changement du mode de vie, la fréquence des cancers est devenue de plus en plus importante, malgré que notre organisme soit doté d'un système de régulation le cancer reste un échappement à ce dernier.

Aujourd'hui, la prise en charge du patient cancéreux regroupe des traitements multiples et variés.

Dans le but d'investiguer la toxicité hématologiques des traitements par la chimiothérapie, nous avons réalisé une étude sur un groupe expérimental (n=50) constitué de femmes atteintes de cancer de sein et traitées au niveau de l'Hôpital BouguerraBoularess, Bekkaria (Tebessa). Et un groupe de contrôle qui 'est constitué de 50 femmes saines qui ne présentent aucune maladies pouvant affecter les résultats de notre étude. La majorité des sujets sont âgées de 34 à 56 ans.

Afin de connaître l'influence exercée par les effets toxiques des anticancéreux, on a réalisé le dosage des différents paramètres hématologiques (FNS), biochimiques (ASAT, ALAT urée, créatinine.....).

L'analyse statistique de la comparaison des paramètres biologiques entre les femmes atteintes de cancer et recevant un traitement de la chimiothérapie et les femmes saines a montré des différences significatives du bilan hématologique et biochimique.

Mots clés : cancer, les malades, chimiothérapie, toxicité hématologique,

Dédicace

*Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux
Tout d'abord je tiens à remercier le tout puissant de m'avoir donné
le courage et la patience pour arriver à ce stade afin de réaliser
ce Travail que je dédie :*

*A ma très chère mère, qui n'a jamais cessé de prier
pour moi. A mon très cher père, pour ses
encouragements son soutien, surtout pour son amour et son
sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études.
A Mes chers frères, présents à chaque instant, je teste avec leur
soutien moral et leurs surprises agréables. Je vous souhaite un
avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

Mes sœurs, et leurs maris.

*Et à tous les membres de ma famille, jeunes et vieux.
A tous ceux que j'ai connus, et qui reconnaîtrons. A tous ceux
que j'aime et ceux qui m'aiment.*

Samira

Dédicace

Arrivé au terme de mes études, c'est avec un très grand honneur que je dédie ce modeste travail à :

A ma mère

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur tu es une source inépuisable de tendresse, de patience. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Puisse dieu tout puissant, te préserver et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

À mon cher père pour sa patience, sa confiance et son respect, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A mon adorable sœur Nourhan , celle qui a toujours été là pour moi et qui m'a soutenue et a cru en moi, m'a aimé inconditionnellement et a pris soin de moi, tu as toujours été mon refuge, ma source de bonheur et de réconfort, Je t'aime de tout mon cœur ma belle.

À mes frères Je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie.

A tous mes amis

À toutes personnes qui connaissent

Oumaima

Remerciements

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

Aussi nous adressons nos remerciements à notre encadreur DrGasmisalim pour l'honneur qu'elle nous a accordé d'accepter de nous encadrer et pour sa collaboration à la réalisation de notre travail.

Nous remercions également àDr Benlakhel Amar pour sa collaboration.

Nous tenons à remercier Dr Menaceur Fouad et Dr Djerman N pour avoir accepté de présider, juger et examiner notre travail.

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

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

Oumaima& Samira

ملخص

Abstract

Résumé

Dédicace

Remerciements

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des symboles

Introduction

Chapitre 1 : cancer

| | |
|---|----|
| 1.1. Historique | 03 |
| 1.2. Terminologie | 03 |
| 2. Biologie | 04 |
| 2.1. Typologie | 04 |
| 2.2. Génétique | 05 |
| 2.3. Transformation cellulaire | 05 |
| 3. Transformation cancéreuse | 06 |
| 3.1. La carcinogénèse | 06 |
| 3.1.1. Etapes de la carcinogénèse | 06 |
| 3.2. Différents agents de l'environnement conduisant au développement d'un cancer | 08 |
| 3.3. Les trois familles des gènes impliqués dans la carcinogénèse | 08 |
| 3.3.1. Oncogènes | 08 |
| 3.3.2. Gènes suppresseurs | 09 |
| 3.3.3. Gènes de maintien de l'intégrité | 09 |
| 4. Causes de cancer | 10 |
| 4.1. Mutations génétiques | 10 |
| 4.2. Altération endogène | 10 |
| 4.3. Risques d'agents environnementaux | 11 |
| 5. Prévention | 11 |
| 6. Dépistage | 12 |
| 7. Diagnostic | 12 |

| | |
|---|-----------|
| 8. Traitements des cancers | 12 |
| 8.1. Chirurgie | 13 |
| 8.2. Immunothérapie | 13 |
| 8.3. Hormonothérapie | 13 |
| 8.4. Radiothérapie | 14 |
| 8.5. Chimiothérapie | 14 |
| 8.6. Thérapie ciblée | 15 |
| 9. Epidémiologie | 15 |
| 9.1. Dans le monde | 15 |
| 9.2. En Algérie | 16 |
| 9.3. Taux de mortalité et survie | 16 |
| 9.4. Chez l'homme | 16 |
| 9.5. Chez les femmes | 17 |

Chapitre 2 : Exemple sur le cancer du sein

| | |
|--|-----------|
| 1. le sein | 18 |
| 2. Epidémiologie descriptive du cancer du sein | 19 |
| 3. Etapes de processus de la carcinogenèse mammaire | 20 |
| 3.1. Initiation | 20 |
| 3.2. Promotion | 20 |
| 3.3. Progression | 20 |
| 4. la vascularisation tumorale | 21 |
| 5. Statuts clinique | 22 |
| 5.1. Carcinome in situ ou non infiltrant | 22 |
| 5.2. Carcinome invasif ou infiltrant | 23 |
| 6. Classification des tumeurs malignes | 23 |
| 7. Les facteurs de risques | 26 |
| 7.1. Facteurs génétiques | 26 |
| 7.2. Styles de vie | 27 |
| 7.2.1. Activité physique | 27 |
| 7.2.2. Tabagisme | 27 |
| 7.2.3. Alcool | 27 |
| 7.3. Facteurs environnementaux | 28 |

Chapitre 3 : Chimiothérapie et toxicités hématologiques

| | |
|---|-----------|
| 1.1. Définition | 30 |
| 1.2. Types de la chimiothérapie | 30 |
| 1.3. Agents de la chimiothérapie | 30 |
| 1.3.1. Agents alkylants | 30 |
| 1.3.2. Inhibiteurs des topoisomérases | 31 |
| 1.3.3. Poisons de fuseau | 31 |
| 1.3.4. Agents intercalant | 31 |
| 1.3.5. Agents scindant | 31 |
| 1.3.6. Anti métabolites | 31 |
| 1.4. Action d'une chimiothérapie | 32 |
| 1.5. Choix du traitement de la chimiothérapie | 33 |
| 1.6. Les effets secondaires de la chimiothérapie | 33 |
| 1.6.1. Toxicité digestive | 33 |
| 1.6.2. Toxicité cutané | 33 |
| 1.6.3. Toxicité rénale | 34 |
| 1.6.4. Toxicité hépatique | 34 |
| 1.6.5. Toxicité pulmonaire | 34 |
| 1.6.6. Toxicité cardiaque | 34 |
| 1.6.7. Toxicité des gonades | 35 |
| 1.6.8. Toxicité unguéale | 35 |
| 2. Toxicités hématologiques | 35 |
| 2.1. Définition | 35 |
| 2.2. Anémie | 35 |
| 2.2.1. Définition | 35 |
| 2.2.2. Epidémiologie de l'anémie | 35 |
| 2.2.3. Cause de l'anémie | 36 |
| 2.2.4. Traitement de l'anémie | 36 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3. Leucopénie | 36 |
| 2.4. Thrombopénie | 37 |
| 3. Influence de la chimiothérapie sur les paramètres biochimiques | 37 |

Partie pratique
Matériels et méthodes

| | |
|---|-----------|
| 1. Matériels | 39 |
| 1.1 Objectifs d'étude | 39 |
| 1.2. Lieu et période d'étude | 39 |
| 1.3. Population d'étude | 39 |
| 1.3.1. Population cible | 39 |
| 1.3.2. Critères d'inclusion | 40 |
| 1.3.3. Critères d'exclusion | 40 |
| 1.3.4. Population témoin | 40 |
| 1.4. Déroulement de l'enquête | 40 |
| 1.5. Produits et réactifs utilisés | 41 |
| 1.6. Agents de chimiothérapies utilisés | 42 |
| 2. Méthodes biologiques | 43 |
| 2.1. Aspects pratiques d'une chimiothérapie au niveau de l'EPH Bouguerra Boulaares | 43 |
| 2.2. Mesure des paramètres hématologiques | 43 |
| 2.3. Mesure des paramètres biochimiques | 43 |
| 2.3.1. Aspartate amino-transférase | 43 |
| 2.3.2. Alanine amino-transférase | 44 |
| 2.3.3. Urée | 45 |
| 2.3.4. Créatinine | 46 |

Résultats

| | |
|--|-----------|
| 1. Variations des paramètres hématologiques chez les malades et les témoins | 48 |
| 1.1. Variations de nombre des globules rouges chez les malades et les témoins | 48 |

| | |
|---|-----------|
| 1.2. Variations de nombre des plaquettes sanguines chez les malades et les témoins | 49 |
| 1.3. Variations de nombre d'Hémoglobine chez les malades et les témoins | 50 |
| 1.4. Variations des taux d'hématocrites chez les malades et les témoins | 51 |
| 1.5. Variations du nombre de globules blancs chez les malades et les témoins | 52 |
| 2. Détermination des variations biochimiques chez les patientes cancéreuses avant et après la chimiothérapie | 54 |
| 2.1. Bilan hépatique | 54 |
| 2.1.2. Variations du taux des transaminases chez les malades et les témoins | 54 |
| 2.2. Bilan rénal | 56 |
| 2.2.1. Variations du taux de l'urée chez les malades et les témoins | 56 |
| 2.1.2. Variations du taux de créatinine chez les malades et les témoins | 57 |
| 3. Variations d'âge chez les malades et les témoins | 58 |
| 4. Variations de poids chez les malades et les témoins | 59 |
| Discussion | |
| 1. Discussion des paramètres hématologiques | 62 |
| 1.1. Globules rouges | 62 |
| 1.2. Hémoglobine | 62 |
| 1.3. Plaquettes sanguines | 62 |
| 1.4. Globules blancs | 63 |
| 1.5. Hématocrite | 63 |
| 2. Discussion des paramètres biochimiques | 63 |
| 2.1. L'urée | 64 |
| 2.2. Créatinine | 64 |
| 2.3. Les transaminases (ASAT /ALAT) | 64 |
| 3. Age | 64 |
| 4. poids | 64 |

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe

Liste des tableaux

| | | |
|------------|---|----|
| Tableau 1 | Classification clinique TNM | 24 |
| Tableau 2 | Groupement par stades du cancer du sein | 26 |
| Tableau 3 | Les produits utilisés (selon les fiches techniques respectives) | 41 |
| Tableau 4 | Description des anticancéreux administrés aux patientes cancéreuses | 42 |
| Tableau 5 | Résultats d'analyse statistique de taux des globules rouges | 49 |
| Tableau 6 | Résultats d'analyse statistique de taux des plaquettes | 50 |
| Tableau 7 | Résultats d'analyse statistique de taux d'hémoglobine | 51 |
| Tableau 8 | Résultats d'analyse statistique de taux d'hématocrite | 52 |
| Tableau 9 | Résultats d'analyse statistique de taux des globules blancs | 53 |
| Tableau 10 | Résultats d'analyse statistique de la dose d'ASAT | 55 |
| Tableau 11 | Résultats d'analyse statistique de la dose d'ALAT | 56 |
| Tableau 12 | Résultats d'analyse statistique pour le dosage d'urée | 57 |
| Tableau 13 | Résultats d'analyse statistique pour le dosage de créatinine | 58 |
| Tableau 14 | Résultats d'analyse statistique d'âge | 59 |
| Tableau 15 | Résultats d'analyse statistique des valeurs de poids | 60 |

Liste des figures

| | | |
|-----------|--|----|
| Figure 1 | Différence entre cellule normale et cancéreuse | 06 |
| Figure 2 | Coupe sagittale de la mamelle | 18 |
| Figure 3 | Incidence du cancer de sein et mortalité liée à ce cancer en France métropolitaine en (2012) | 19 |
| Figure 4 | Etapas de la cancérogénèse | 20 |
| Figure 5 | Comparaison de vascularisation normale et tumorale | 22 |
| Figure 6 | Carcinome canalaire infiltrant et carcinome canalaire in situ | 23 |
| Figure 7 | Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique | 38 |
| Figure 8 | Variations du nombre des globules rouges chez les malades (après et avant traitement par chimiothérapie) et chez les témoins | 48 |
| Figure 9 | Variations des plaquettes sanguines chez les malades (avant et après chimiothérapie) et chez les témoins | 49 |
| Figure 10 | Variations du taux d'hémoglobine chez les malades (avant et après chimiothérapie) et chez les témoins | 50 |
| Figure 11 | Variations du taux d'hématocrite chez les malades (avant et après chimiothérapie) et chez les témoins | 51 |
| Figure 12 | Variations du nombre des globules blancs chez les malades (avant et après chimiothérapie) et chez les témoins | 52 |
| Figure 13 | Variations du taux d'ASAT chez les malades (avant et après chimiothérapie) et chez les témoins | 54 |
| Figure 14 | Variations du taux d'ALAT chez les malades (avant et après chimiothérapie) et chez les témoins | 55 |
| Figure 15 | Variations du taux de l'urée chez les malades (avant et après chimiothérapie) et chez les témoins | 56 |
| Figure 16 | Variations du taux de créatinine chez les malades (avant et après chimiothérapie) et chez les témoins | 57 |
| Figure 17 | Variations d'âge entre les malades et les témoins | 58 |
| Figure 18 | Variations de poids entre les malades et les témoins | 59 |

Liste des symboles

| | |
|--------------|--|
| % | Pourcentage |
| 5-FU | 5-fluorouracile |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ALAT | Alanine Amino Transférase |
| ARN | Acide ribonucléique |
| ASAT | Aspartate Amino Transférase |
| BRCA1 | Breast cancer 1 |
| BRCA2 | Breast cancer 2 |
| CS | Cancer du sein |
| CO2 | dioxyde de carbone |
| ClONa | Hypochlorite de sodium |
| E.P.H | Etablissement public hospitalier |
| EDTA | Acide éthylène diamine tétra-acétique |
| F s t | Fascia superficialis thoracique |
| GB | Globule blanc |
| G-CSF | Granulocyte-Colony Stimulating Factor |
| GR | Globule rouge |
| Hb | Hémoglobine |
| HI | Hypoxie intermittente |
| Ht | Hématocrite |
| HTC | Hématocrite |
| IGF | Insulin-likegrowth factor |
| IL-1 | Interleukine 1 |
| IL-6 | Interleukine 6 |
| INF | Interféron gamma |
| KIT | Tirosine kinase |
| KRAS | Kristen Rat Sacroma virus |
| LDH | lactate déshydrogéné |
| MLH-1 | Multhomolog 1 |
| MSH2 | MutShomolog 2 |
| MSH6 | MutShomolog 6 |

| | |
|-----------------------------------|---|
| MDH | Malate désydrogénisé |
| NH₄⁺ | Ammoniaque |
| NaClO | hypochlorite |
| NADH | Nicotinamide adenin dinucleotide |
| ORL | Oto-Rhino-Laryngologie |
| PNB | Polynucléaire basophile |
| PNE | Polynucléaire éosinophile |
| PNN | Polynucléaire neutrophile |
| PPS | Programme Personnalisé de Soins |
| Rad50 | DNA repaireprotein |
| Rb | gène de Rétinoblastome |
| RB1 | Rétinoblastoma 1 |
| RCP | Réunion de Concertation Pluridisciplinaire |
| RET | Proto-oncogène |
| SDRA | Syndrome de détresse respiratoire aigu |
| TNM | Tumorno des-ganglions metastasis |
| TP53 | Tumor Protein |
| TRT | Traitement |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| UV | Ultraviolet |

Introduction

Aujourd'hui, les cancers constituent en Algérie comme à l'échelle mondiale, un problème majeur de santé publique. Parmi les différents types des cancers 540 000 cas de cancer du sein apparaissent chaque année et près de 300.000 femmes en meurent (**Aloulou, et al., 2015**).

Principalement, le traitement du cancer consiste à éliminer la tumeur et à supprimer les cellules cancéreuses, en ciblant leur ADN ou des cibles sur ces cellules. Ces traitements ont pour but de : guérir le patient ; réduire le risque de récurrence ; augmenter la durée de vie ; améliorer la qualité de vie (**Institut National du Cancer , 2008**).

Ces traitements varient en fonction du type de cancer, de sa localisation ou de son degré d'extension. Parmi les méthodes de traitement du cancer qui ont été utilisées pendant de longues années, ce sont : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie (**Soulie, et al., 2015; Gligorov, et al., 2017**).

Cet arsenal thérapeutique peut être utilisé seuls ou associés entre eux dans le but d'obtenir une efficacité maximale.

La chimiothérapie, c'est tout simplement un traitement de référence destinés à combattre le cancer, par les substances chimiques (médicaments anticancéreux). Ces substances chimiques affectent la croissance et la prolifération des cellules. Par voie sanguine, la chimiothérapie se propage dans tout le corps et agissent plus ou moins sélectivement sur les cellules tumorales, mais aussi sur tous les tissus sains à croissance rapide. Le choix des médicaments de chimiothérapie est adapté en fonction de chaque situation du patient (**Institut National du Cancer , 2008**).

La chimiothérapie en particulier, peut entraîner la survenue des différents effets indésirables qui ont des conséquences sur la santé et peuvent retentir sur la qualité de vie. De nombreux effets indésirables sont néfastes et parfois extrêmement pénibles. Cela explique que les chimiothérapies puissent avoir des effets toxiques pour ces tissus. La fréquence et la sévérité de ces effets sont très variables d'une personne à une autre, en fonction des médicaments et des doses administrés, ainsi que de la sensibilité individuelle (**Pr FERDI, 2018**).

Dans certains cas la chimiothérapie cause une toxicité hématologique par le biais d'une perturbation des cellules fabriquées dans la moelle osseuse, qu'il s'agisse des globules rouges et des plaquettes ou des globules blancs. Or, ces cellules jouent un rôle important dans le bon fonctionnement du corps (**Damien, 2011**).

Pour contribuer à une meilleure connaissance de l'hémo-toxicité de la chimiothérapie chez une population de femmes atteintes du cancer du sein, nous avons mené une étude au service d'oncologie de EPH Bouguerra Boulaares (Tébessa) dans une période qui commence de 20 Février 2020 à 20 Mars 2020. Ce présent travail consiste à mettre en évidence le point sur :

- le rappel théorique traiter certains sections : cancer, cancer du sein, la chimiothérapie, la toxicité hématologique du chimiothérapie ...
- Une étude de 50 cas de femmes atteintes de cancer du sein et 50 cas témoins (saines) dans la willaya de Tébessa.

L'objectif de cette étude consiste à identifier les risques hématologiques liés aux traitements par chimiothérapie.

Partie bibliographique

Chapitre 1

Cancer

1.1. Historique

Le cancer est une maladie décrite depuis l'Antiquité. C'est le médecin grec, Hippocrate, qui compare les premières tumeurs à un crabe et leur a donné les noms de « karkinos » et « karkinoma », en grec. La comparaison est due à la forme de certaines tumeurs arrondies entourées de prolongements en rayons semblables aux pattes du crustacé.

Selon l'OMS, la maladie cancéreuse est une «prolifération rapide de cellules anormales qui au-delà de leur délimitation habituelle, peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, puis essaimer dans d'autres organes. On parle alors de métastases». Ces cellules indifférenciées échappent au contrôle de l'organisme.

Le mot «cancer» indique un groupe de maladies très différentes les unes des autres, pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme» (**Carol, 2017**).

1.2. Terminologie

Il y a plusieurs siècles, le cancer n'était pas aussi fréquent car l'espérance de vie était moins élevée. La peste, la tuberculose ou encore la diphtérie représentaient les premières causes de mortalité. Depuis le 20^{ème} siècle, avec l'accroissement de l'espérance de vie et l'augmentation de l'exposition à des éléments cancérogènes (tabac, aliments riches, polluants chimiques...), le cancer est devenu l'une des premières causes de mortalité. Ainsi, dans le monde plus de 11 millions de personnes sont diagnostiquées avec un cancer chaque année, et il tue environ 7 millions de personnes tous les ans (**Lenglet, 2010**).

2. Biologie

2.1. Typologie

De façon générale, on classe les cancers en fonction de l'histologie, c'est-à-dire en fonction de la nature de l'organe dans lequel les cellules cancéreuses se développent :

Un carcinome est un cancer qui débute dans les cellules épithéliales des tissus qui bordent ou couvrent les organes internes ou la peau. Ils peuvent se développer, entre autres, dans le côlon, le foie, le poumon ou l'estomac.

Un sarcome est un cancer qui débute dans les cellules des tissus conjonctifs. Ils peuvent apparaître, entre autres, dans les os, le cartilage, la graisse, les muscles ou les vaisseaux sanguins.

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

Lymphome et myélome sont des cancers qui débutent dans les cellules du système immunitaire.

Gliomes, neuroblastomes, schwannomes, médulloblastomes sont des cancers qui débutent dans le tissu cérébral et la moelle épinière.

La plupart des noms de cancers sont une combinaison des caractéristiques mentionnées ci-avant. Par exemple, un cancer du sein est habituellement un adénocarcinome du sein (**Delangre, 2016**).

2.2. Génétique

Le cancer résulte d'une altération génétique, et présente un caractère de maladie génétique « au sens moléculaire du terme ». Mais les altérations sont le plus souvent restreintes aux cellules tumorales, et le cancer est donc une maladie génétique somatique représentant un exemple de mosaïque (présence dans un même organisme de tissus génétiquement différents mais provenant du même zygote). Le cancer n'est le plus souvent pas une maladie génétique au sens « mendélien » du terme dans la mesure où celui-ci n'est pas héréditaire. Dans les formes sporadiques, les anomalies impliquées dans la cancérogenèse sont restreintes aux cellules tumorales : elles sont dites somatiques (**Baillet, 2002**).

2.3. Transformation cellulaire :

La transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, qui peut durer des mois voire des années. Lors de ce changement, la cellule acquiert de nouvelles propriétés. En 2000, une publication de Hanahan et Weinberg, dans Cette célèbre revue scientifique américaine, décrit les propriétés fondamentales des tumeurs :

- un maintien d'un niveau élevé de prolifération et une indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (positifs ou négatifs) qui régulent la croissance et la division,
- une insensibilité aux signaux antiprolifératifs (en particulier ceux générés par les gènes suppresseurs de tumeurs .Ex :TP53).
- une acquisition d'un pouvoir invasif et de production de métastases (**Delangre, 2016**).

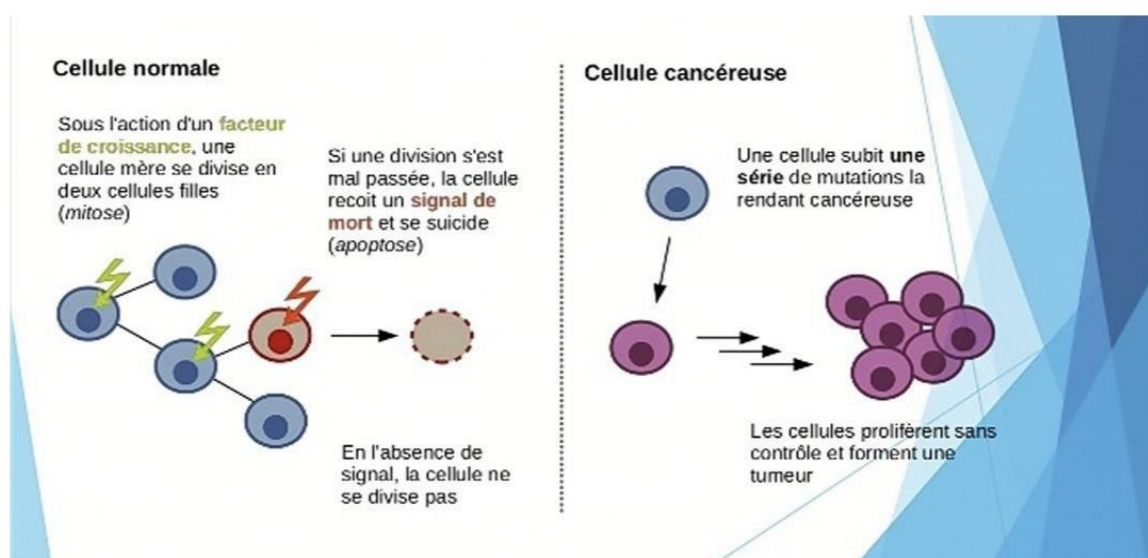


Figure 1 : Différence entre cellule normale et cellule cancéreuse (Bezzaz, et al., 2019)

3. Transformation cancéreuse

3.1. La carcinogenèse

La carcinogenèse décrit tous les mécanismes et les facteurs impliqués dans la transformation de la cellule. Plusieurs types d'inducteurs et de nombreuses étapes sont en cause dans la cancérisation d'une cellule saine (HONTAAS, 2014).

3.1.1. Etapes de la cancérogenèse

Pour donner lieu à un cancer, la cellule devrait passer par un processus de cancérogenèse se résumant en plusieurs étapes :

a. L'initiation

L'initiation consiste en un processus irréversible et rapide par lequel une lésion définitive de l'ADN est produite par l'action d'un agent carcinogène (les produits chimiques, les virus et les radiations). L'initiation va entraîner des mutations au niveau de certains gènes aboutissant à une transformation cellulaire. Cette étape cible les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs, les gènes de réparation de l'ADN et les gènes de l'apoptose (Sherbet, et al., 1997).

b.Promotion

La phase de promotion se caractérise par une multiplication plus ou moins contrôlée des cellules initiées en processus d'acquiescence des caractéristiques, lui permettant de générer un cancer. Elle résulte d'une cascade d'interactions entre les cytokines et leurs récepteurs, ce qui amène à la perte de l'homéostasie tissulaire et l'émergence de clones cellulaires transformés. Plusieurs agents dits promoteurs de carcinogenèse sont impliqués dans cette étape. La nutrition et les habitudes alimentaires, l'alcoolisme, le tabagisme, les infections les traumatismes répétés et l'âge sont les plus importants (King, 1996). c.

Progression

Durant cette phase, la prolifération des cellules tumorales est incontrôlable et le cancer devient cliniquement détectable. Au cours de la progression, une perte de fonction caractérise les cellules cancéreuses qui deviennent alors incapables d'effectuer leurs fonctions normales au sein d'un tissu. De même, l'instabilité génétique conduit les cellules cancéreuses à l'acquisition de nouvelles propriétés d'indépendance et de nouvelles caractéristiques fonctionnelles. La tumeur, à ce stade d'évolution du cancer, comporte 3 compartiments cellulaires: les cellules souches en division, les cellules quiescentes et les cellules incapables de se diviser et qui finiront par mourir (Liotta, 1992).

3.2. Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer**a. Agents initiateurs:**

ils induisent une lésion définitive de l'ADN (ex : mutation, cassure). Souvent, ces carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques. Exemples :

- Carcinogènes chimiques : hydrocarbures polycycliques aromatiques (pétrole, tabac), amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc), agents alkylants.....etc.
- virus (hépatite B), Radiations.

b. Agents promoteurs:

ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs. Exemples :

- esters de phorbol (huile de croton) ;
- hormones : œstrogènes (cancer du sein) ;
- nutrition : alcool (tumeurs ORL), graisses alimentaires (cancers coliques);
- cancer de la vessie (Costes, et al., 2005).

3.3. Les trois familles des gènes impliquées dans la cancérogenèse

3.3.1. Oncogènes

Les oncogènes sont des gènes dont l'expression favorisent la survenue d'un cancer. Ils résultent de la modification ou de la surexpression d'un gène normal, ils exercent leur effet stimulateur de la progression tumorale et suffit qu'un seul des deux allèles du gène soit muté, leur effet est dominant. L'activation des oncogènes entraîne une hyperproduction de protéines qui agissent sur les mécanismes de la prolifération cellulaire. Ces protéines issues des oncogènes sont appelées oncoprotéines et sont impliquées à différents niveaux (L'immortalité cellulaire, La dissémination métastatique,...)(Robert, 2006).

3.3.2. Gènes suppresseurs

Les gènes suppresseurs de tumeurs ont une tendance à réprimer l'évolution cancéreuse. Les mutations au niveau de ces gènes, qui favorisent la progression du cancer sont inhibitrices des gènes suppresseurs. Pour ces gènes, l'effet est récessif et les deux copies du gène doivent être mutées pour que les protéines soient inactivées. Le risque d'inactivation de ces gènes est d'autant plus grand si une mutation d'un des allèles préexiste au niveau des gènes. Dans ce cas, il suffira qu'une mutation survienne sur l'autre allèle pour entraîner l'inactivation du gène et lui faire perdre sa fonction de suppresseur de tumeur. L'activation des gènes suppresseurs de tumeurs modifie le rôle de protéines impliquées dans différentes étapes du développement d'une tumeur :

- Régulation négative de la transduction de signaux de prolifération ou d'entrée dans le cycle cellulaire.
- Régulation positive de l'apoptose.
- Réparation de l'ADN endommagé ou induction de l'apoptose (**Robert, 2006**).

3.3.3. Gènes de maintien de l'intégrité (care takers)

Des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base) (**Costes, et al., 2005**). Il a été également proposé une classification des gènes impliqués dans l'oncogenèse par rapport à leur fonction. Les gènes de maintien de l'intégrité codent des protéines capable de surveiller l'intégrité du génome et qui réparent les erreurs détectées, C'est le cas par exemple du gène codant pour la protéine TP53, qui est également un gène considéré comme un gène suppresseur de tumeur (**Robert, 2006**).

4. Causes de cancer

4.1. Mutations génétiques aléatoires

Le cancer est dû à des altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire. Le cancer est une maladie résultante d'altérations de l'ADN cellulaire, survenant dans 90% des cas dans les cellules somatiques.

Ces anomalies de l'ADN peuvent être d'origine génétique ou épi génétique et sont transmissibles aux cellules filles. Dans 10% des cas, il s'agit d'un cancer héréditaire.

L'une des caractéristiques définissant le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. Il est fait référence à ce processus sous le terme de dissémination métastatique. Les métastases sont les principales causes de décès par cancer (**Bezzaz, et al., 2019**).

4.2. Altération endogène

Sont provoquées en partie par des molécules issues de notre métabolisme comme les espèces réactives à l'oxygène. Chaque jour notre ADN subit des millions d'agressions de la part de ces molécules mais dans la très grande majorité des cas, celles-ci sont réparées de manière très efficace. Néanmoins, il suffit d'une défaillance dans la réparation d'un gène important pour enclencher ou favoriser un processus de transformation cellulaire. Des travaux suggèrent que les systèmes de réparation de l'ADN ont une efficacité qui diminue avec l'âge.

Les mutations peuvent également apparaître suite à des erreurs causées par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN et même lors de la

recombinaison génétique (brassage entre les matériels génétiques parentaux)(Aouni, et al., 2018).

4.3. Risques dites environnementaux

Des agressions répétées de l'ADN des cellules par certains produits (radon, pollution atmosphérique, particules fines, d'origine professionnelle tels que l'amiante ou certains solvants) ou par des rayonnements (d'origine nucléaire ou solaire)favorisent l'apparition de cellules cancéreuses(Carol, 2017).

5. Prévention

La prévention consiste à ne pas s'exposer aux facteurs cancérigènes pour éviter l'apparition des lésions. Elle concerne chaque individu dans son comportement pour lui et les autres, mais aussi la société par les campagnes publicitaires, informations télévisées visant à sensibiliser le public sur les dangers de certains produits ou des comportements à risque. Quatre cancers sur dix seraient évitables par la prévention.

Les recommandations de santé publique sont parlés sur :

- ne pas fumer
- éviter l'alcool
- manger mieux
- bouger plus
- se protéger des rayonnements UV (Delangre, 2016).

6. Dépistage

La gestion rigoureuse du dépistage des cancers impose sur l'évaluation de risque individuel de cancer, principalement par la recherche d'antécédents familiaux néoplasiques, de connaître les dates et résultats d'éventuels examens de dépistage antérieurs. Ces données doivent être colligées dans le dossier médical et régulièrement actualisées (Bernard, et al., 2006).

7. Diagnostic

L'examen diagnostique du cancer débute par un interrogatoire détaillé et par une exploration approfondie. Tous les organes et les régions du corps doivent être palpés et inspectés, en particulier la peau, le cou, l'abdomen, les testicules et les ganglions lymphatiques. Les orifices naturels font également l'objet d'un examen attentif, par toucher rectal pour les cancers du rectum et de la prostate, par examen gynécologique pour les cancers du col ou du corps de l'utérus. Les cancers les plus faciles à dépister sont les cancers du sein, du côlon, du rectum, du col de l'utérus et de la prostate (**Bezzaz, et al., 2019**).

8. Traitements des cancers

Par le fait des variabilités et des complexités du corps, il y a globalement plusieurs armes thérapeutiques spécifiques pour le traitement des cancers, La décision thérapeutique dépend des caractéristiques du cancer tels que les comorbidités et les caractéristiques histologiques précises (type histologique, grade, expression des récepteurs hormonaux)(**Gligorov, et al., 2017**).

Il existe actuellement plusieurs types de traitement du cancer parmi eux :

8.1. Chirurgie

L'une des actes opératoires dirigés sur une tumeur cancéreuse associée à une malformation sévère dans le cas où le cancer est localisé pour pratiquer une ablation chirurgicale ou une résection à fin de guérir le malade (**Soulie, et al., 2015**).

8.2. Immunothérapie

Le système immunitaire joue un rôle clé dans l'immunsurveillance par produire une réponse immunitaire antitumorale efficace(**Rao, et al., 2012**).On en distingue plusieurs types :

L'immunothérapie passive : consiste à apporter des anticorps dirigés contre des composants propres des cellules cancéreuses. Il s'agit en fait des thérapies ciblées.

L'immunothérapie active : pour but de stimuler les défenses du malade grâce à des cytokines stimulant des lymphocytes ciblés.

L'immunothérapie adoptive : consiste à apporter au patient, par greffe de moelle osseuse ou des cellules souches sanguines, des cellules immunologiques compétentes dirigées contre les cellules tumorales du receveur (Clémence, 2014).

8.3 .Hormonothérapie

C'est l'utilisation d'hormones dans le traitement des cancers. Pour empêcher l'action stimulante des hormones sur les cellules cancéreuses. On dans certains cas d'une cible thérapeutique liée à l'expression des récepteurs hormonaux sur la tumeur. Globalement les traitements hormonaux comprennent les anti-estrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase (Morel, et al., 2010). On distingue plusieurs types d'hormonothérapie:

- **A visée palliative** : pour freiner l'envahissement (la dissémination métastatique) de la tumeur.
- **A visée adjuvante**: pour éviter les récives à distance après exérèse de la tumeur.
- **A visée néo-adjuvante**: afin de réduire la taille et/ou l'extension de la tumeur avant le traitement local chirurgical ou par radiothérapie (Tubiana, 2011).

8.4. La radiothérapie

La radiothérapie consiste à irradier par des électrons, photons, protons ou rayonnements Gamma des cellules tumorales afin d'induire des lésions du patrimoine génétique suffisamment importantes pour entrainer la mort cellulaire.

Les rayons touchent à la fois les cellules tumorales et les cellules saines

(BAHRI, et al., 2018).

On distingue plusieurs types de radiothérapie :

- ✚ **A visée curative** : dans le cas de petites tumeurs, de tumeurs radiosensibles, etc. Elle peut également être seule ou associée à la chirurgie ou à la chimiothérapie.
- ✚ **A visée palliative** : pour freiner l'évolution néoplasique, permettant une diminution de la masse tumorale.
- ✚ **A visée préventive (Turpin, et al., 2013).**

8.5 .Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation des médicaments qui ont pour but de combattre le cancer. Elle a une action générale de détruit les cellules qui se reproduisent rapidement, perturbant ces multiplications cellulaires. La chimiothérapie propage dans tout le corps, elle voyage par les vaisseaux où circule votre sang. Les effets secondaires de la chimiothérapie peuvent être différents et d'une durée variable d'une personne à l'autre. Ce traitement peut être associé à d'autres traitements dans le but d'obtenir une efficacité maximale **(Dr Didier, 2011).**

8.6 .Thérapie ciblée

Les thérapies ciblées consistent à utiliser des thérapeutiques (médicaments anticancéreux) ciblées, capables de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. Ces traitements, appelés ciblées, sont des médicaments basées sur une meilleure connaissance aux spécificités de la tumeur de chaque patient.

Les mécanismes d'action des thérapies ciblées :

- Anticorps monoclonaux, se fixent spécifiquement sur une protéine présente à la surface de la cellule cancéreuse.
- Pénètrent dans la cellule pour atteindre leur cible.

- Activation du système immunitaire
- Blocage d'un mécanisme indispensable à la survie de la cellule cancéreuse (Pr Gilles, 2018).

9. Epidémiologie

9.1. Dans le monde

Le cancer constitue la première cause de mortalité dans le monde. L'OMS estime que le cancer ferait 84 millions de morts entre 2005 et 2015 si aucune mesure n'est prise. Selon l'union du control international du cancer (UICC), chaque jour 17 personnes en moyenne meurent par le cancer. En effet, sur un total de 58 millions de décès enregistrés au niveau mondial en 2005, 7,6 millions (soit 13 %) étaient dus au cancer. Sachant que plus de 70 % des cas de décès survenus en 2005 concernaient les pays en voie de développement (Tigrine, 2014).

9.2. En Algérie

Selon les dernières données disponibles de l'Organisation mondiale de la santé, le cancer représentait 21 % des causes de mortalité en Algérie et un tiers des décès causés par des maladies non transmissibles dans la tranche d'âge 30–70 ans (Harir, et al., 2014).

9.3. Taux de mortalité et survie

Chez la femme, le cancer du sein est de loin le plus fréquent avec 52 000 nouveaux cas estimés pour l'année 2009, suivi du cancer colorectal (18 500 cas) et du cancer du poumon (9 200 cas). L'ordre est le même pour la mortalité, et ces causes représentent respectivement 20, 13 et 11 % des décès par cancer. La mortalité masculine est plus élevée que la mortalité féminine pour l'ensemble des localisations de cancer, à l'exception du cancer du sein touchant quasi

exclusivement les femmes et le cancer de la vésicule pour laquelle ratio homme/femme est égal à 1. Pour l'ensemble des autres localisations, la surmortalité masculine varie de 1,1 pour le cancer de la thyroïde à 7,2 pour le pharynx (Hill, et al., 2010).

9.4. Chez l'homme

Chez les hommes, Le cancer du poumon est la cause du plus grand nombre de décès être présente 25 % des décès par cancer, Ceci s'explique à la fois par les fortes inégalités et les taux de mortalité élevés observés pour ces cancers. Les consommations de tabac et/ou d'alcool sont deux facteurs de risque majeurs de ces cancers et sont inégalement distribuées socialement (Danièle, et al., 2008).

9 .5. Chez les femmes

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans les pays occidentaux. Un quart des cancers de la femme sont des cancers du sein. En France, environ 42000 nouveaux cancers du sein ont diagnostiqués chaque année (Institut National du Cancer , 2008).Le cancer du sein présente une situation particulière : les femmes ayant une situation sociale élevée on à la fois les taux d'incidence les plus élevés et la meilleure survie (Danièle, et al., 2008).

Chapitre 2

Exemple sur le cancer :
cancer du sein

1. Le sein

Le sein joue un rôle important dans la féminité. Se compose de 10 à 15 canaux galactophores ces canaux se ramifient en canaux secondaires jusqu'à l'unité terminale. Cette unité terminale est constituée d'un canalicule extra lobaire se continuant par un canalicule intra lobulaire dans lequel se jette plusieurs canalicules terminaux ou acini. La paroi des acini est constituée par une couche de cellules épithéliales sécrétantes reposant sur des cellules myo épithéliales à activité contractile, l'ensemble se disposant sur une membrane basale. C'est canalicules terminaux sont entourés d'un tissu conjonctif (tissu de soutien) et un tissu adipeux (donne au sein la forme qu'on lui connaît) (Kamina, 1984).

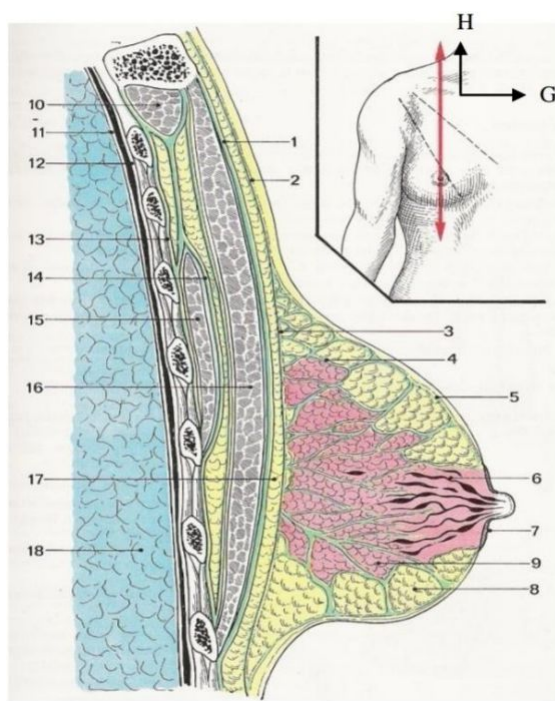


Figure 2 : Coupe sagittale de la mamelle (Kamina, 1984).

- | | | |
|--------------------------------|--|---------------------------|
| 1- Fascia pectoraldu f.s.t | 2- fascia super ficialis thoracique (f.s.t) | 3- Lame rétro mammaire |
| 4- Ligament suspenseur du sein | 5- Lame pré mammaire du f.s.t | 6- Conduit lactifères |
| 7- Aréole mammaire | 8- Couche graisseuse pré mammaire | 9- Lobe mammaire |
| 10- Muscle sub-clavier | 11- Plèvre | 12- Fascia endothoracique |
| 13- Fascia thoracique profond | 14- Fascia clavi-pectoral | 15- Muscle petit pectoral |
| 16- Muscle grand pectoral | 17- Couche séreuse rétro mammaire | 18- Poumon |

2. Epidémiologie descriptive du cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus diagnostiqué chez les femmes à travers le monde. Est une tumeur maligne rarement (moins de 1%) se développe au niveau du tissu conjonctif du sein. se définit comme une prolifération anarchique et incontrôlée du groupe des cellules épithéliales du sein. Soit des cellules des canaux galactophores « carcinome canalaire » ou de celle des lobules «carcinome lobulaire». Le carcinome peut être « in situ ou infiltrant » selon qu'il y est ou non effraction de membrane basale et possède ou non un potentiel métastatique(Kalluri, et al., 2006).

Il est la première cause de mortalité féminine, représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes. L'incidence de ce dernier a augmenté au cours des 20 dernières années (Badid, 2012).

En France environ 27 000 nouveaux cas par an et 8500 décès par an. Mais le nombre de décès par cancer du sein n'augmente que de 1 % et le nombre de cas diagnostiqués augmente d'environ 2 %. Le cancer du sein atteint des femmes à des âges différents plus de 50 % des cancers sont observés après 65 ans et près de 10 % avant 35 ans. Il atteint environ une femme sur onze et responsable de 18 % des décès par cancer chez la Femme. Sa fréquence est cependant variable selon les pays (Pr Baillet, 2015).

En Algérie, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence et devient un grand problème de santé publique avec 9000 nouveaux cas enregistrés chaque année (Mahnane, et al., 2012).

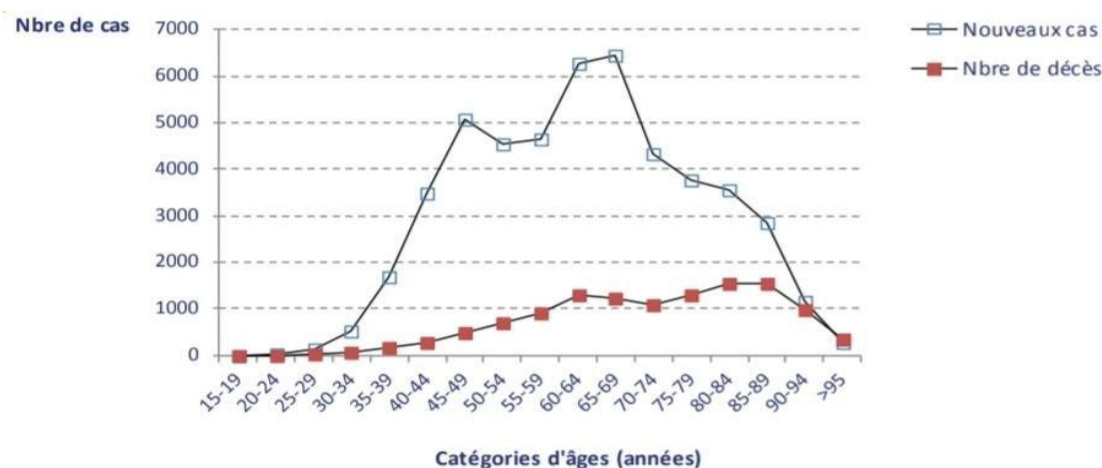


Figure 3 : Incidence du cancer du sein et mortalité liée à ce cancer en France métropolitaine en 2012 (Institut de veille sanitaire, 2013).

2. Etapes de processus de la carcinogénèse mammaire

La carcinogénèse comprend 3 grandes étapes aboutissant à la prolifération incontrôlée des cellules, ce sont successivement : l'initiation, la promotion et la progression.

3.1. Initiation

C'est la première phase concerne une seule cellule qui va devenir immortelle. On suppose que ce phénomène est irréversible ne survient qu'une seule fois et qu'il n'est dû qu'à un seul facteur dit génotoxique qui fait des altérations sur l'ADN : peuvent être chimiques (les plus nombreux), physique (radiations ionisantes, UV) ou génétique (Fakia, et al., 2014).

3.2. Promotion

Au cours de la deuxième phase, la cellule acquiert par mutations successives, les caractéristiques qui lui permettent de créer un cancer. Ce phénomène ne résulte pas de modification de l'ADN (processus épigénétique). Ces étapes peuvent être réversibles, et sont modulées par des nombreux facteurs immunitaires, hormonaux (Fakia, et al., 2014).

3.3. Progression

Est une étape d'invasion locale est à l'origine du phénomène de dissémination métastatique. Pendant cette phase, les cellules filles de la cellule transformée sont sélectionnées pour donner des clones plus malins et pour acquérir des propriétés leur permettant par exemple de métastaser (Le corgne, 2016).

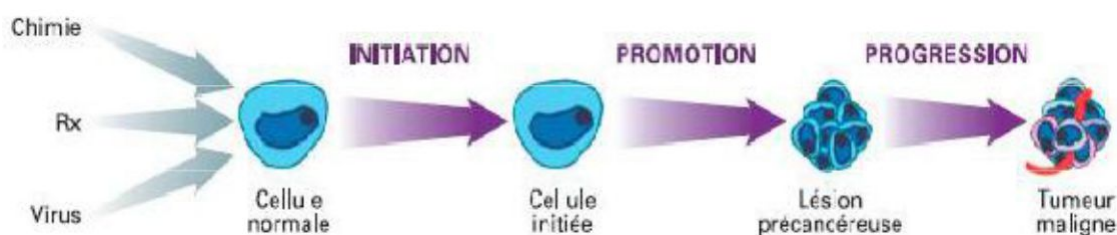


Figure 4: Etapes de la cancérogénèse (Le corgne, 2016).

La genèse du cancer mammaire est le résultat des mutations des gènes qui assurent la régulation de la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN. Trois gènes semblent particulièrement concernés par les mutations : Des gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) le gène (Rb et TP53), Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un

complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH-1), et les oncogènes qui sont classés en : gènes immortalisant codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN, et gènes transformant (ex : KRAS, RET, KIT) (**Collège Français des Pathologistes , 2011**).

4. La vascularisation tumorale

Le processus d'angiogenèse correspond à la formation de neovaisseaux sanguins à partir du réseau vasculaire existant (**Carmeliet, et al., 2000**). Ce nouveau réseau vasculaire tumoral présente beaucoup d'anomalies architecturales et fonctionnelles (ex. des dilatations et/ou des rétrécissements du diamètre vasculaire, des anastomoses anarchiques, des vaisseaux borgnes ainsi qu'une réactivité paradoxale et inadéquate aux substances vasomotrices présentes dans la tumeur) conduisant inévitablement à une perfusion tumorale hétérogène et à l'apparition de zones hypoxiques. L'hypoxie tumorale réfère à une inadéquation spatiale entre les apports et les besoins en oxygène de la tumeur. Elle confère aux cellules tumorales une résistance aux traitements et favorise les métastases (**Martinive, et al., 2010**). Classiquement L'hypoxie chronique correspond à la limite de la diffusion de l'oxygène selon un gradient transversal à partir d'un vaisseau nourricier (de 100 à 150µM), l'oxygène diminue et les cellules passent d'un statut normoxique à hypoxique, ensuite anoxique et, finalement, elles meurent créant des zones de nécroses (**Erickson, et al., 2003**). L'hypoxie intermittente (HI), est également appelée «hypoxie limitée par la perfusion». Ce phénomène consiste en des cycles d'arrêts et de reprises du flux sanguin dans un vaisseau tumoral (**Dewhirst, 2007**). Le compartiment tumoral et le compartiment vasculaire souffrent tous deux de l'hypoxie. L'HI étend donc le concept d'hypoxie tumorale au réseau vasculaire et aux cellules qui composent les vaisseaux. Les conséquences sont une plus grande résistance de la tumeur aux traitements de radio- et de chimiothérapie, une augmentation des métastases, mais également une résistance vasculaire accrue avec une diminution de l'apoptose des cellules endothéliales et une potentialisation de l'angiogenèse. L'identification et la compréhension des causes et des origines de l'HI permettent l'édification de nouvelles approches thérapeutiques (**Martinive, et al., 2010**).

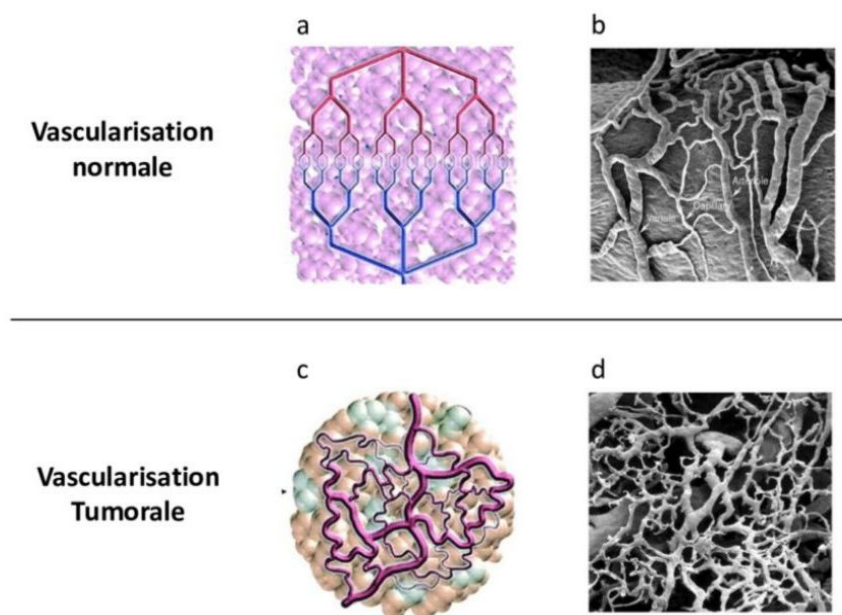


Figure 5: Comparaison des vascularisations normale et tumorale (Nicolas, 2017).

5. Statuts cliniques

5.1. Carcinome *in-situ* ou non infiltrant

Il s'agit comme pour les autres organes, d'une prolifération tumorale maligne épithéliale à l'intérieure d'une structure délimitée du tissu conjonctivo-vasculaire par une membrane basale sous-jacente. Ils correspondent à l'évolution d'une dysplasie, une multiplication cellulaire spécifique des épithéliums, suite à des altérations génétiques qui vont donner des critères morphologiques : augmentation des mitoses, augmentation du rapport nucléocytoplasmiques, anisocytose (hétérogénéité de la taille des cellules), anisocaryose (hétérogénéité de la taille des noyaux des cellules), trouble de la polarité cellulaires,,etc (Simoes, 2013).

5.2 .Carcinome invasif ou infiltrant

Les carcinomes deviennent infiltrant lorsque les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et envahissent le tissu conjonctif de soutien et le modifié, appelé donc stroma tumoral, et entrent dans les circuits lymphatiques et systémiques pour aller coloniser d'autres tissus (Simoes, 2013). Ils représentent une très large majorité des cancers du sein (98%) et sont le plus souvent canaux (75%) ou lobulaire (4 à 11%) (Verbeke, 2010).

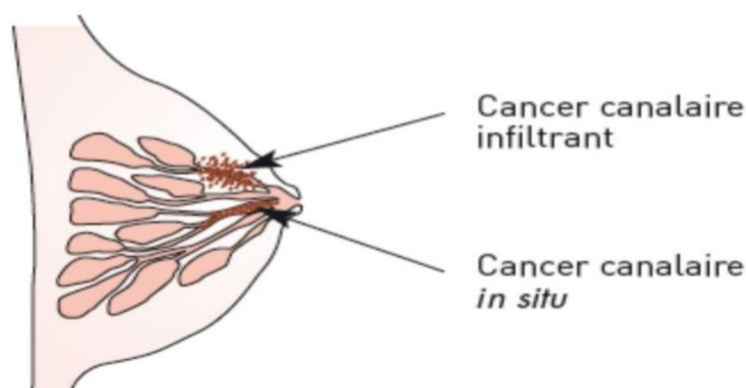


Figure 6: Carcinome canalaire infiltrant et carcinome canalaire in situ
(LUPORSI, et al., 2007)

6. Classification des tumeurs malignes

Parmi les principales règles qui concernent la classification des tumeurs malignes, la classification TNM proposée par Pierre Denoix a le mérite de répondre à ces exigences. Elle a été retenue comme base de classification par le comité de nomenclature et de statistique de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (Broeders, et al., 2000). A la base du système T (tumor-tumeur), N (nodes-ganglions), M (metastasis-métastases). D'une façon générale, on associe à ces trois lettres des chiffres (dont la valeur augmente quand augmente la gravité) qui varie de 0 à 4 pour le T, de 0 à 3 pour le N, et sont soit 0 soit 1 pour le M (tableau 1) (Elston, et al., 1991).

Tableau 1: Classification Clinique TNM (UICC, 1997, révisée en 2002 et 2009).

| | |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">T (Taille de la tumeur)</p> | <p>-Tx= Détermination de la tumeur primitive impossible. -T0 = Pas de signes de tumeur primitive (tumeur non palpable). <small>-Tis= Carcinome in situ.</small> -T1 = Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension. T1mic = Micro-invasion ≤ 0,1cm dans sa plus grande dimension. T1a = 0,1 cm <Tumeur ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension. T1b = 0,5 cm <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 de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral) ou à la peau. T4a = Extension à la paroi. T4b = Extension à la peau. T4c = À la fois 4a et 4b. - T4d = Carcinome inflammatoire.</p> |
| | <p style="text-align: center;">24</p> |

| | |
|---|--|
| <p style="text-align: center;">N (Adénopathie)</p> | <p>-Nx= Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire. -N0 = Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional. -N1 = Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles. -N2 = Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires - internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires. N2a = Ganglions axillaires homolatéraux fixés. -N2b = Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques. -N3 = Ganglions sous-claviculaires homolatéraux ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents. - N3a = Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux. - N3b = Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects. -N3c = Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects.</p> |
| <p style="text-align: center;">M (métastase à distance)</p> | <p>Mx= Détermination impossible de l'extension métastatique. M0 = Absence de métastases retrouvées. M1 = Présence de métastase (ADP sus-claviculaires comprises).</p> |
| | <p style="text-align: center;">25</p> |

La juxtaposition de ces 3 lettres chiffrées donne une description abrégée de l'extension de la tumeur maligne. Cela conduit à un grand nombre de possibilités TNM. On peut alors créer des regroupements par stades. Les cancers in situ sont toujours de stade 0, les métastatiques de stade IV (Elston, et al., 1991).

Tableau 2 : Groupement par stades du cancer du sein (Broeders, et al., 2000)

| Stade | T N M |
|-------------|------------------------------------|
| 0 | |
| I | Tis N0 M0 |
| IIA | T1 N0 M0 |
| IIB | T0N1M0;T1N1M0;T2N0M0; |
| IIIA | T2N1M0;T3N0M0 |
| IIIB | T0N2M0;T1N2M0;T2N2M0;T3N1M0;T3N2M0 |
| IIIC | T4N0M0;T4N1M0;T4N2M0 |
| IV | Tous T N3 M0 Tous T Tous N M1 |

7. Les facteurs de risques au cancer du sein

Les facteurs de risques varient considérablement d'une population à une autre. Les causes du cancer du sein ne sont pas connues, mais on a pu identifier quelques facteurs de risque qui peuvent agir conjointement pour favoriser le développement d'un cancer (Clavel, et al., 2008) :

7.1. Facteurs génétiques

Les antécédents familiaux constitueraient un facteur de risque majeur du CS plusieurs personnes d'une même famille sont atteintes du même cancer (the latest oncologie news, 2018), parmi les facteurs génétiques du CS, on distingue facteurs héréditaire dû à une anomalie au niveau d'un gène (anomalie génétique) qui se transmet d'une génération à une autre. Cette anomalie est encore appelée mutation génétique. Parmi les gènes porteurs de mutations **BRCA1** et **BRCA2** ont également un risque accru de développer le cancer de

l'ovaire. La présence du gène n'implique pas forcément l'apparition du cancer, il en augmente juste le risque (**Mathalien, 1997**).avant la ménopause, le risque relatif pour toute parenté de premier degré est d'environ 1.9%risque qui reste inchangé en période post-ménopause (**NKONDJOK, et al., 2005**).

7.2 .Styles de vie

7.2.1. Activité physique

Une activité physique tout au long de la vie diminue le risque de cancer du sein(**Friedenreich, et al., 2001**).Un bénéfice maximal est tiré chez les femmes ayant pratiqué d'une activité physiqueintense pendant tout leur vie par rapport aux femmes inactives(**Friedenreich, et al., 2001**). Par conséquent cette diminution de risque pourrait être liée au climat hormonal : l'effet de l'activité physique retarde la marche et diminue le nombre de cycles menstruels ovulatoires, d'autre part 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'excès de poids impliquée en raison des conditions métaboliques favorables à la cancérogenèse(**Friedenreich, et al., 2002**).

7.2.2. Tabagisme

Des études ont montré que la consommation de tabac pouvait à la fois augmenter ou diminuer le risque de cancer du sein. Il a été suggéré que ce risque semble le plus élevé pour les femmes ayant commencé à fumer entre le début de la puberté et la première grossesse, période de forte sensibilité aux carcinogènes. De plus, une consommation tabagique après la ménopause serait associée négativement au risque de cancer du sein (**Dossu, et al., 2014**).

7.2.3. Alcool

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Une hypothèse a été formulée pour expliquer l'action de l'alcool: ce dernier causerait une augmentation de la concentration des hormones sexuelles dans le sang, et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-likegrowth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, et qui augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause (**Morre, et al., 2008**).

7.2.4. Obésité et prise de poids

L'obésité augmente le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation de concentrations sériques élevées d'œstrogènes. Toutefois, l'obésité serait associée à des taux sériques élevés d'œstrogènes chez les femmes en post-ménopause par rapport à un groupe témoin, L'excès des tissus adipeux, en particulier après la ménopause entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est un site privilégié de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels (Tomatis, 1990).

7.3. Facteurs environnementaux**a) Radiations ionisantes**

Le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes qui ont été exposées aux radiations ionisantes par ce que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations. Il semble que l'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. En outre, l'effet des radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants (NKONDJOK, et al., 2005).

b) Densité mammographie

En ce qui concerne le risque lié à l'exposition aux rayons X utilisés lors de la mammographie, l'ordre de grandeur de la dose administrée est d'une importance capitale. L'exposition des tissus mammaires aux radiations est le facteur prédominant dans les considérations relatives au risque. Dans la population générale, on estime qu'environ 30% des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure (Morrè, et al., 2008).

Chapitre 3
Chimiothérapie et
toxicités
hématologiques

1. Chimiothérapie

1.1. Définition

La chimiothérapie fait appel à des médicaments qui visent à empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier ou qui détruisent celles déjà présentes dans l'organisme. Elle tente ainsi d'inhiber la croissance de la maladie et d'obtenir une régression de la tumeur cancéreuse qui peut se traduire par une rémission partielle de quelques mois à plusieurs années (**joseph, 1996; bouchard, 2005**).

1.2. Types de la chimiothérapie

a. La chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante administrée après l'opération ou la radiothérapie dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses restantes (**joseph, 1996; bouchard, 2005**).

b. La chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante indiquée pour diminuer la taille de la tumeur, faciliter la chirurgie, et pour éradiquer les micro-métastases (**Pr FERDI, 2018**).

c. La chimiothérapie palliative

On attend de ces chimiothérapies qu'elles prolongent la vie des patients et qu'elle en améliore le confort. Il y a peu de chance d'obtenir une augmentation de la durée de vie ou alors pour quelques malades qui répondent particulièrement bien au traitement. Statistiquement, il n'y a pas grande amélioration de la survie (**Samaké, 2012**).

1.3. Agents de la chimiothérapie

Les médicaments utilisés en chimiothérapie sont appelés des agents antinéoplasiques. Selon leurs propriétés anticancéreuse, ils se divisent en : les anti métabolites, les alkylants, les antibiotiques anticancéreux et les antiméiotiques (**joseph, 1996; bouchard, 2005**).

1.3.1. Agents alkylants et apparentés

Ce sont des molécules de synthèse (sauf la mitomycine, extraite de culture de *Saccharomyces*). Après activation hépatique ou tissulaire, ces médicaments forment des molécules électrophiles qui se lient de manière covalente aux bases de l'ADN (adduits) ; les

réarrangements de ces adduits provoquent des cassures d'ADN, des ponts intra- ou inter brins qui inhibent la progression de l'ADN polymérase (**Samaké, 2012**).

1.3.2. Inhibiteurs des topoisomérases

Ces anticancéreux inhibent la topoisomérase de type I et la topoisomérase de type II. Ces enzymes ont plusieurs fonctions, parmi elles celle de réguler la topologie ou l'état d'enroulement de l'ADN. Pendant la réplication elles suppriment les enroulements qui se forment avant la fourche de réplication afin de permettre l'élongation et la réplication de l'ADN (**HONTAAS, 2014**).

1.3.3. Poisons du fuseau

Agents qui agissent sur le fuseau cellulaire en bloquant la mitose. Inhibent l'assemblage de la tubuline en microtubules et agissent donc quand les chromosomes dédoublés doivent migrer le long du fuseau cellulaire, vers un des deux pôles, avant la séparation des cellules (**Danièle, et al., 2008**).

1.3.4. Agents intercalants

Les agents intercalants sont des molécules ayant une structure plane caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et de structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN et donc un empêchement de la progression des ARN et des ADN polymérases ainsi qu'une inhibition de la réplication et de la transcription (**Baguley, 1991**).

1.3.5. Agents scindants

Les agents scindants agissent en induisant des coupures monocaténares de l'ADN en produisant des radicaux libres par chélation de l'ion ferreux et par oxydation générant ainsi des ions superoxydes. Ces cassures de l'ADN inhibent la synthèse et la transcription de l'ADN (**Galm, et al., 2005**).

1.3.6. Anti-métabolites

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

ou par inhibition de la biosynthèse des bases puriques ou pyrimidiques, ils enravent la biosynthèse protéique et freinent la croissance tumorale (Delangre, 2016).

1.4. Action d'une chimiothérapie

L'action cytotoxique d'un médicament anticancéreux peut être la conséquence d'une interaction directe de celui-ci avec l'ADN cellulaire de la cellule tumorale : les alkylants forment des adduits qui modifient la structure de l'ADN.

L'interaction entre médicament cytotoxique et l'ADN peut être indirecte : le médicament perturbe les fonctions d'un système enzymatique impliqué dans les phénomènes de transcription et/ou de réplication de l'ADN tel que les topoisomérases, les tubulines ou encore les enzymes impliqués dans la synthèse des nucléotides (CHIN, 2001).

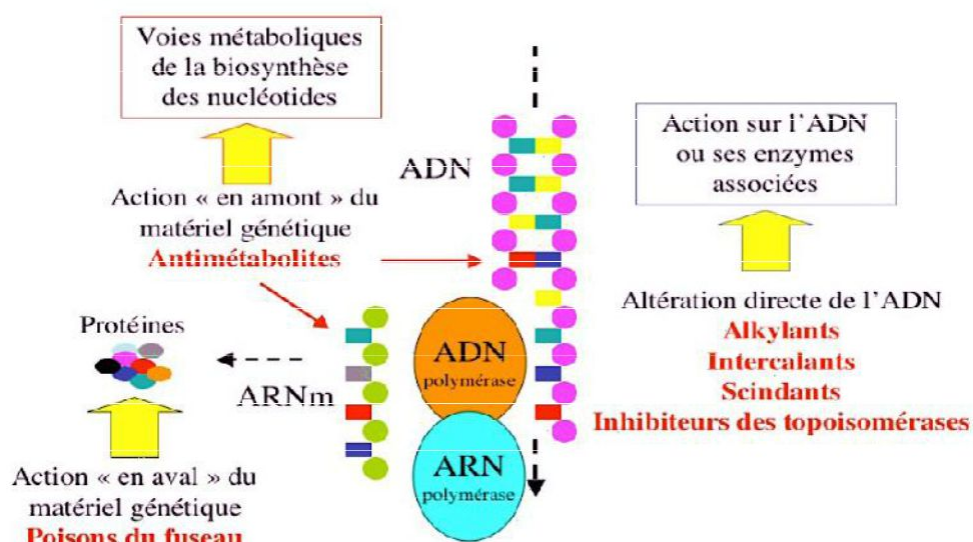


Figure 7: Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique (Carol, 2017).

Les médicaments de chimiothérapie n'attaquent non seulement aux cellules cancéreuses ils peuvent affecter toute cellule saine qui se reproduit rapidement, comme les cellules de la moelle osseuse, du tube digestif, des follicules pileux et de la reproduction (Joseph, 1996; Bouchard, 2005).

1.5. Choix de traitement de la chimiothérapie

Le traitement par chimiothérapie, s'il a lieu d'être, peut débuter après la RCP, l'élaboration du PPS, le bilan pré-thérapeutique et l'accord du patient. Il suit un protocole

rédigé à l'avance, définissant le nombre de produits à administrer, leurs doses, les voies d'administration et le volume de dilution des solutés. Il fait office de guide pour le médecin qui reste libre de le modifier au vu de l'évolution de la maladie et de l'état physique et psychologique du patient. Le protocole est choisi parmi des protocoles référencés en fonction du stade de la maladie, de ses caractéristiques et de l'état de santé du sujet. Ce choix est conditionné par une connaissance complète de l'état clinique du patient, de ses antécédents pathologiques, des pathologies associées et de son cancer (**Delangre, 2016**).

1.6. Les effets secondaires de la chimiothérapie

1.6.1. Toxicité digestive

a. Nausée et vomissements

L'effet secondaire autrefois obligatoire de la plupart des cytostatiques, à savoir les vomissements, a nettement reculé au cours des 10 dernières années grâce à de meilleurs antiémétiques, en particulier les antagonistes de la sérotonine. Tous les cytostatiques n'ont pas le même effet hématogène (**Hess, et al., 2001**).

b. Diarrhée

Elles se manifestent par un ramollissement et une augmentation du nombre de selles. Elles peuvent s'accompagner de douleurs abdominales et les pertes en eau peuvent être importantes (**HONTAAS, 2014**).

1.6.2. Toxicité cutané

a. Alopécie

L'alopécie induite par chimiothérapie constitue pour de nombreux patients un problème considérable. Elle est normalement réversible avec une repousse des cheveux 1 à 2 mois après la fin du traitement. Les patients doivent être informés avant le début du traitement de la chute de leurs cheveux, intervenant en règle générale après 2 à 4 semaines de traitement (**Hess, et al., 2001**).

1.6.3. Toxicité rénale

La toxicité rénale est en particulier due au cisplatine qui peut entraîner une nécrose tubulaire pour laquelle il existe un chimio protecteur qui est l'amifostine . Elle sera prévenue par une hydratation suffisante et des apports sodés avant et pendant la perfusion (**Pr FERDI, 2018**).

1.6.4. Toxicité hépatique

La toxicité hépatique est jugée selon les paramètres suivants : Bilirubine, les transaminases et les phosphatases alcalines(**Pr FERDI, 2018**).

1.6.5. Toxicité pulmonaire

Le G-CSF pourrait augmenter la toxicité pulmonaire de la chimiothérapie anticancéreuse, probablement par le biais d'une activation des polynucléaires neutrophiles. Des études cliniques et expérimentales sont nécessaires afin d'identifier précisément les situations dans lesquelles le G-CSF pourrait être responsable d'une augmentation de la toxicité épithéliale/endothéliale liée à la chimiothérapie et aux événements infectieux. Ces études pourraient aider les cliniciens à prévenir des événements pulmonaires certes rares, mais parfois sévères (SDRA), chez des patients bénéficiant clairement du G-CSF, lequel reste anodin dans plus de 99 % des cas(**Azoulay, et al., 2002**).

1.6.6. Toxicité cardiaque

Elles sont surtout caractéristiques des anthracyclines, de façon aiguës représentées essentiellement par des troubles rythmiques (fibrillation atriale, extrasystoles, plus fréquentes en cas de cardiopathie préalable), une insuffisance cardiaque aiguë, plus fréquente et souvent particulièrement grave chez l'enfant, plus rarement une ischémie myocardique. Les administrations répétées entraînent une toxicité cardiaque dépendante de la dose cumulative, variable d'un malade à l'autre, d'une anthracycline à l'autre, majorée par certaines associations (radiothérapie, cyclophosphamide, trastuzumab) et réduite par le dexrazoxane (prévention) (**Monsuez, 2009**).

1.6.7. Toxicité des gonades

Les médicaments alkylants sont le groupe de médicaments cytostatiques qui entraînent le plus fréquemment des lésions irréversibles des gonades (Hess, et al., 2001).

1.6.8. Toxicité unguéale

Les ongles sont souvent fragilisés, cassants pendant le traitement. Certains médicaments (Les Taxanes (Taxotère®), Anthracyclines, 5 FU), peuvent entraîner une coloration noirâtre, avec des striations, décoloration et décollement des ongles (Pr FERDI, 2018).

2. Toxicités hématologiques

2.1. Définition

C'est la toxicité la plus précoce et la plus fréquente des toxicités des anticancéreux. Elle est réversible et le plus souvent dépendante de la dose administrée. Elle résulte de la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation entraînant une diminution de l'activité médullaire avec baisse de la production de lignées cellulaires (Pr FERDI, 2018).

2.2. Anémie

2.2.1. Définition

L'anémie est définie comme un taux d'hémoglobine inférieur à 14 g/dl chez les hommes et un taux inférieur à 12 g/dl chez les femmes. Selon le taux d'hémoglobine on distingue différentes formes d'anémie : une anémie légère (10 -12g/dl), modérée (8-10 g/dl), sévère (6,5-8 g/dl) et en danger de mort (4-6,5 g/dl) (Pérol, et al., 2009).

2.2.2. Epidémiologie de l'anémie

L'anémie était retrouvée chez plus d'un tiers des patients (39,3 %) et chez plus de la moitié (53,7 %) de ceux traités par chimiothérapie ou radiothérapie. L'anémie due à une chimiothérapie a été étudiée principalement dans le cas de traitements au platine, qui

entraînent dans jusqu'à 40% des cas une anémie symptomatique, avec une fréquence variable selon le type de tumeur et le type de traitement(Hess, et al., 2001).

L'incidence de l'anémie progressait de 23,5 % lors du premier cycle à 77,3 % lors du sixième cycle de traitement par cisplatine, versus 32,9 % à 57,7 % lorsqu'il s'agissait de traitement sans cisplatine. La prévalence de l'anémie chez les patientes atteintes de cancers du sein ou de cancers gynécologiques était, respectivement, de 30,4 % et de 49,1 % (Pérol, et al., 2009).

2.2.3. Cause de l'anémie

La cause de l'anémie dans ces situations est souvent peu claire. La réflexion actuelle suggère que l'inflammation associée à la malignité favorise la libération des cytokines telles que l'interleukine (IL-1), (IL-6), l'interféron γ et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) qui sont des médiateurs importants de l'anémie liée au cancer. Tout d'abord, ces cytokines inflammatoires répriment la production endogène de l'érythropoïétine par le rein et ainsi réduire la différenciation et la survie des précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse. En second lieu, elles conduisent à une carence fonctionnelle en fer (un défaut de réutilisation du fer par les macrophages de la moelle osseuse) ont tous été déclarés comme causes de l'anémie bien que les mécanismes impliqués ne sont pas complètement définis(BAHRI, et al., 2018).

2.2.4. Traitement de l'anémie

Parmi les traitements disponibles, les agents stimulant l'érythropoïèse ont démontré leur efficacité, notamment en termes d'épargne transfusionnelle et d'amélioration de la qualité de vie (Pérol, et al., 2009).

Le traitement à l'érythropoïétine est entre temps admis par les caisses-maladie en Suisse pour les patients sous chimiothérapie, dans la mesure où les valeurs d'hémoglobine chutent au-dessous de 105 g/L et qu'une chimiothérapie est prévue pour encore deux mois supplémentaires(Hess, et al., 2001).

2.3. Leucopénie

La leucopénie correspond à une diminution de la quantité des globules blancs(appelés leucocytes), présents dans le sang, descendant sous le seuil des 4 G/L.

Les leucocytes se déclinent en différentes cellules : les polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires éosinophiles (PNE), les polynucléaires basophiles (PNB), les lymphocytes, les monocytes. Chacune de ces cellules jouent un rôle spécifique dans la protection de l'organisme contre les agressions et les infections (**Bogani, et al., 2017**)

2.4. Thrombopénie

Certains antimitotiques ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes (Carboplatine). En général, on connaît le moment de survenue de ces thrombopénies, et on fera pratiquer les numérations sanguines de façon à détecter suffisamment le tôt d'hypoplaquetose dangereuse. De façon simple, au-dessus de 50.000 plaquettes, il n'y a aucun risque hémorragique particulier (sauf circonstances particulières), et on peut se contenter d'une surveillance (**Samaké, 2012**).

3. Influence de la chimiothérapie sur les paramètres biochimiques

Certains traitements contre le cancer interfèrent avec les constituants des cellules de l'organisme. Selon l'influence exercée par les effets toxiques des anticancéreux sur les paramètres biochimiques permet de distinguer plusieurs catégories :
les paramètres non impactés: l'urée, albumine, acide urique, calcium .

les paramètres impactés de façon positive: aspartate amino-transférase (ASAT), cholestérol total, créatine kinase, créatinine, lactate-déshydrogénase, magnésium, phosphore, protéines totales, triglycérides;

Les paramètres impactés de façon négative et proportionnellement au degré de toxicité entraînant une surestimation du résultat: alanine amino-transférase, gamma glutamyl-transférase, lipase, phosphatase alcaline (**Ali, et al., 2014**).

Partie pratique

1. Matériels

1.1.Objectifs d'étude

Notre Étude consiste à comparer une population de femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie (n=50) avec une population témoin comportant 50 femmes saines.

L'objectif général : étudier les conséquences et les effets de la chimiothérapie sur le sang (héματο-toxicité).

L'objectif spécifique :

Estimer les valeurs normales des paramètres hématologiques.

Ainsi que l'analyse de certains paramètres biochimiques liés à la fonction rénale ou à la fonction hépatique.

Pour but de détecter des altérations de certains organes comme le foie, les reins et la moelle osseuse. Par le cancer du sein ou par le traitement administré contre le cancer dans ce cas, la chimiothérapie.

1.2. Lieu et période de l'étude

Notre étude a été réalisée à partir de 20 février 2020 à 20 Mars 2020 au niveau de :

- service d'oncologie et au sein du laboratoire d'analyses médicales de L'établissement public sanitaire hospitalier (EPSH) Bouguerra Boulaares situé à Bekkaria (wilaya de Tébessa).
- laboratoire d'analyses médicales de l'établissement public de la santé de proximité situé à Negrine (wilaya de Tébessa).

1.3. Population d'étude

1.4. 1. Population cible

Dans cette étude ont été retenues toutes les patientes vues en consultation, hospitalisées ou non ayant un aspect clinique en faveur de cancer du sein au service d'oncologie à l'ESPH de Bakkaria. Cette étude a porté sur 50 cas. Les sujets ont été choisis selon des critères d'inclusion et des critères d'exclusion.

1.4.1.1 Critères d'inclusion

Notre échantillon comporte des femmes atteintes de cancer du sein venues de différentes régions de la wilaya de Tébessa au service d'oncologie de l'EPSH-BEKARIA pour recevoir les premières cures de chimiothérapie.

1.4.1.2. Critères d'exclusion

L'exclusion touche particulièrement les femmes qui ont terminé leur chimiothérapie et toutes femmes n'ayant pas un cancer diagnostiqué a été exclue.

1.4.2. Population témoin

Un groupe de témoins comporte 50 femmes admises au cours de la même période eà l'établissement public de la santé de proximité situé à Negrine quelques soit leurs âges.

1.4. Déroulement de l'enquête

Après les démarches administratives nécessaires pour l'obtention de l'autorisation de l'accès à l'établissement, nous nous sommes présentées et expliquées notre travail au directeur et au personnel de l'établissement concerné.

1.5. Produits et réactifs utilisés

Les produits et les réactifs utilisés dans cette étude sont résumés dans le (Tableau 3).

Tableau 3: Les produits utilisés (selon les fiches techniques respectives).

| Nom du produit | Composition | Fabricant |
|---|--|-----------|
| Eau distillée | Eau pure | WIPACK |
| Aspartate amino transférase (ASAT) | R1 tampon: Tris 80 mmol/l/L-aspartate 200 mmol/l R2 substrat : NADH 0,18 mmol/l/lactate déshydrogéné (LDH) 800 U/l/malatedéshydrogénisé (MDH) 600 U/l/ α -cétoglutarate 12 mmol/l | SPINREACT |
| Alanine amino transférase (ALAT) | R1 tampon : Tris pH 7,8 100 mmol/l/L-alanine500 mmol/l R2 substrat : NADH 0,18 mmol/l/lactate déshydrogénase 1200 U/l/ α -cétoglutarate 15 mmol/L | SPINREACT |
| Urée | R1 tampon : Tampon phosphate pH 6,7 50 mmol/l/EDTA 2 mmol/l/salicylate de sodium400 mmol/l /nitroprussiate de sodium10 mmol/l/hydroxyde de sodium 150 mmol/ R2 ClONa : Hypochlorite de sodium (ClONa) 140 mmol/l/hydroxyde de sodium 150 mmol/l R3 enzymes: Uréase 30000 U/l | SPINREACT |
| Créatinine | R1 réactif picrique : Acide picrique 17,5mmol/l R2 réactif alcalinisant : Hydroxyde de sodium 0,29mol/l | SPINREACT |

1.6. Agents de chimiothérapies utilisés

Les différents agents de chimiothérapies administrés aux patientes sont tous disponibles au niveau de la pharmacie de l'E.P.H Bouguerra Boulaares ,Tebessa . Les patientes sont traités par différentes classes d'agent de chimiothérapie.

Le (Tableau 4) décrit les différents anticancéreux utilisés pendant les trois premiers cures de chimiothérapie.

Tableau 4 : Description des anticancéreux administrés aux patientes cancéreuses.

| Agent | Classe | Dose administrée | Durée de perfusion |
|---------------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------|
| Acide zolédronique | Biphosphonate | 4 mg | 30min |
| Cyclophosphamide | Alkylant | 500 à 1300 mg/m ² | 60min |
| 5-Fluorouracile | Anti-métabolite | 500 à 1000 mg/m ² /j | 60min |
| Epirubicine | Intercalant | 100 à 200 mg/m ² | 30min |

Tous les patientes ont reçu une prémédication qui est composée de :

- Solumedrol 120 mg
- Ranitidine 100 mg
- Ondansteron 8 mg

Dans 250ml SSI à 9%, 15 à 30 minutes avant la chimiothérapie.

l'injection des drogues est IV, avec intervalle de 1 heure et rinçage entre chaque drogue.

2. Méthodes biologiques

2.1. Aspects pratiques d'une chimiothérapie au niveau de l'EPH BouguerraBoulaares

L'équipe médicale adapte le nombre de cures et le mode d'administration en fonction de chaque patiente.

Chaque préparation de médicaments de chimiothérapie est spécifique à la personne soignée.

L'administration d'une chimiothérapie nécessite une prise de sang, dans les jours précédant les traitements pour faire des examens biologiques (un bilan pré thérapeutique).

La durée des traitements de chimiothérapie est différente d'une personne à l'autre. Certaines personnes reçoivent un seul médicament. D'autres en reçoivent plusieurs, l'ensemble des médicaments prescrits s'appelle protocole de chimiothérapie.

2.2. Mesure des paramètres hématologiques

Le sang est collecté dans des tubes EDTA puis analysé à l'aide d'un automate de type (**mindray BC-5300**) qui apporte des informations quantitatives sur les cellules sanguines.

Nous tenons compte dans notre étude seulement le nombre de globules rouges (GR), nombre de globules blancs (GB), le taux d'hémoglobine (Hb), le nombre de plaquettes (PLT) et le taux d'hématocrite (Ht).

2.3. Mesure des paramètres biochimiques

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

2.3.1. Aspartate amino-transférase

a) Principe de la méthode

L'aspartate amino-transférase (ASAT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amine de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate en formant le glutamate et d'oxalacétate.

L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence du malate déhydrogénase (MDH) et NADH, selon la réaction suivante :



b) Mode opératoire

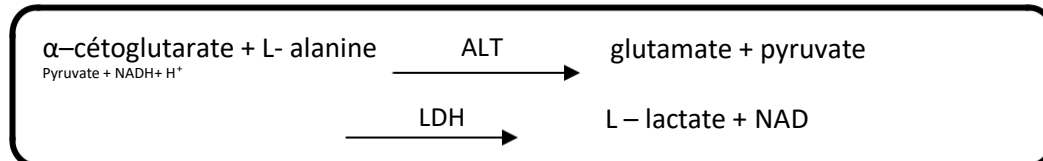
Pour préparer la solution du dosage de l'ASAT, nous avons dissout pendant 2 à 3 mn, à l'aide d'un vortex, une tablette du substrat R2 dans 15 ml de tampon R1. La stabilité de cette solution est de 21 jours à 2-8°C ou bien de 72 heures à température ambiante (15-25°C).

L'ASAT est évaluée selon une méthode cinétique. Un volume de 100 μ l du sérum ou du plasma hépariné est additionné à 1ml du réactif de l'ASAT, la lecture est réalisée immédiatement à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à une longueur d'onde de 340 nm et à une température de 37°C.

2.3.2. Alanineamino-transférase

a) Principe de la méthode

L'alanine amino-transférase (ALAT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amine de l'alanine vers l'alpha-cétoglutarate en formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate par la lactate déhydrogénase (LDH) et NADH :



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

b) Mode opératoire

On dissout pendant 2 à 3 mn à l'aide d'un vortex une tablette du substrat R2 dans 15 ml de tampon R1. La stabilité de la solution est de 21 jours à 2-8°C ou bien de 72 heures à température ambiante (15-25°C).

L'ALAT est évaluée selon une méthode cinétique. Pour cela, un volume de 100 µl du sérum ou plasma hépariné est additionné à 1ml du réactif de l'ALAT, la lecture est réalisée immédiatement en utilisant un spectrophotomètre à UV visible à une longueur d'onde de 340 nm et à 37°

2.3.3. Urée

a) Principe de la méthode

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



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

b) Mode opératoire

On mélange doucement jusqu'à dissolution complète d'une tablette d'enzymes R3 dans 250 ml de la solution tampon R1.

Le ClONa qui est le R2 est déjà préparé par le fournisseur.

Les solutions sont stables 4 semaines à 2-8°C ou bien 7 jours à température ambiante (15-25°C).

L'urée est évalué selon une méthode enzymatique colorimétrique appelée méthode de Berthelot. Un volume de 10 µl du sérum ou plasma héparinisé est additionné à 1000 µl du réactif 1(R1) puis incubé à 37 ° C pendant 5 mn. Après ce temps, on ajoute 1ml du réactif 2 (R2) et une incubation est réalisée pendant 5mn. La lecture est réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 580 nm et à 37 ° C.

2.3.4. Créatinine

a) Principe de la méthode

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

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

b) Mode opératoire

Les réactifs R1 et R2 sont déjà préparés par les fournisseurs (solution prête à l'emploi et sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur le flacon).

Analyse statistique

Le traitement des informations a été fait à l'aide d'un ordinateur pour la saisie et d'un logiciel Excel 2007.

Les données de comparaison entre le groupe contrôle (saines) et expérimentales (malades) ont fait l'objet d'une analyse de test de student.

Tous les tests ont été effectués à l'aide du logiciel IBM SPSS 22, Le seuil de significativité est fixé à $P < 0.05$.

Résultats

Résultats

Dans ce travail nous avons traité des femmes atteintes de cancer du sein admis à l'hôpital Bouguera Boulares (EPH) Bekarria Tébessa. 50 patientes ont été examinées afin de déterminer l'effet toxique de chimiothérapie sur le profil hématologique et biochimique avant et après 3 cures de traitement par la chimiothérapie.

1. Variations des paramètres hématologiques chez les malades et les témoins :

1. 1. Variations du nombre des globules rouges chez les malades et les témoins

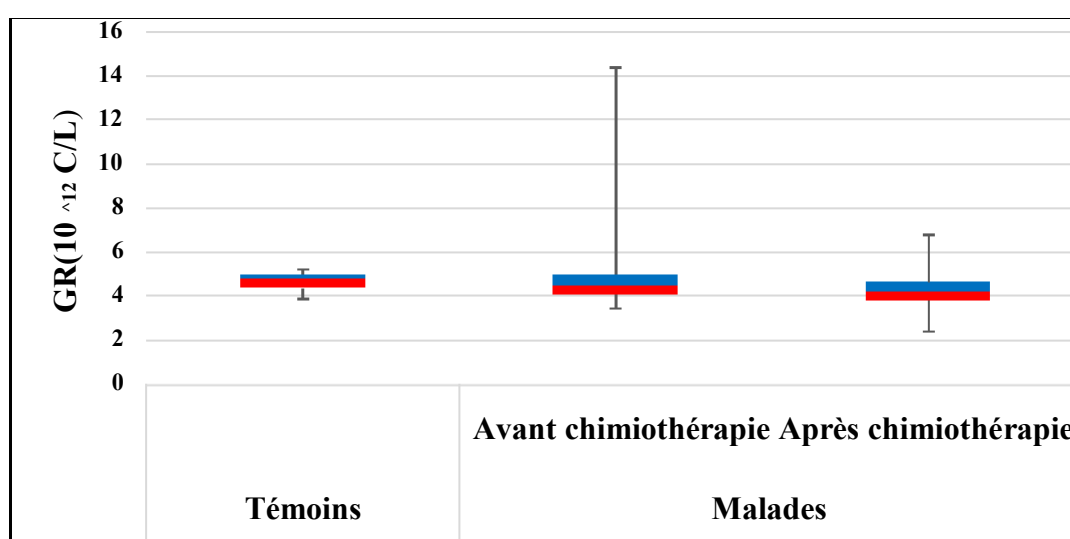


Figure 8 : Variations du nombre de globules rouges chez les Malades (avant et après traitement par chimiothérapie) et chez les témoins.

Les résultats du graphique ci-dessus montrent que le niveau de taux de globules rouges chez les malades est inférieur à celles chez les témoins.

La valeur moyenne de globules rouges est inférieure aux valeurs de référence ($3.79-5.78 \times 10^{12}/L$) chez les cancéreuses (après la chimiothérapie) par contre les valeurs chez les témoins sont dans les normes.

Une augmentation de taux de globules rouges chez les malades avant la chimiothérapie (25% des malades). Tandis que après la chimiothérapie n'e subit pas des forte modifications.

Le nombre moyen de GR du groupe des femmes témoins est 4,70 ($\pm 0,12$) et du groupe des femmes cancéreuses avant traitement est 5,22($\pm 4,45$).La comparaison entre ces groupes montre qu'il n'y a pas une différence significative($P=0.094$). alors que la comparaison entre les témoins et les malades après chimiothérapie montre qu'il y'a une différence hautement significative($P=0.005$) <0.05 .

La comparaison entre les deux groupes des malades Avant et Aprèsle traitement montre qu'il y'a une différence hautement significative ($P=0.008$) <0.05 . (Voir tableau5).

Tableau 5 :Résultats d'analyse statistique de taux des globules rouges

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|--|---------------|--------------------|
| GR ($3.79-5.78 \times 10^{12} C/L$) | Témoins-Avant | F=2.861 p=0.094 |
| | Avant-Après | F=7.393 p=0.008 |
| | Témoins-Après | F=8.157 p=0.005 |

1.2. Variations de nombre des plaquettes sanguines chez les malades et les témoins

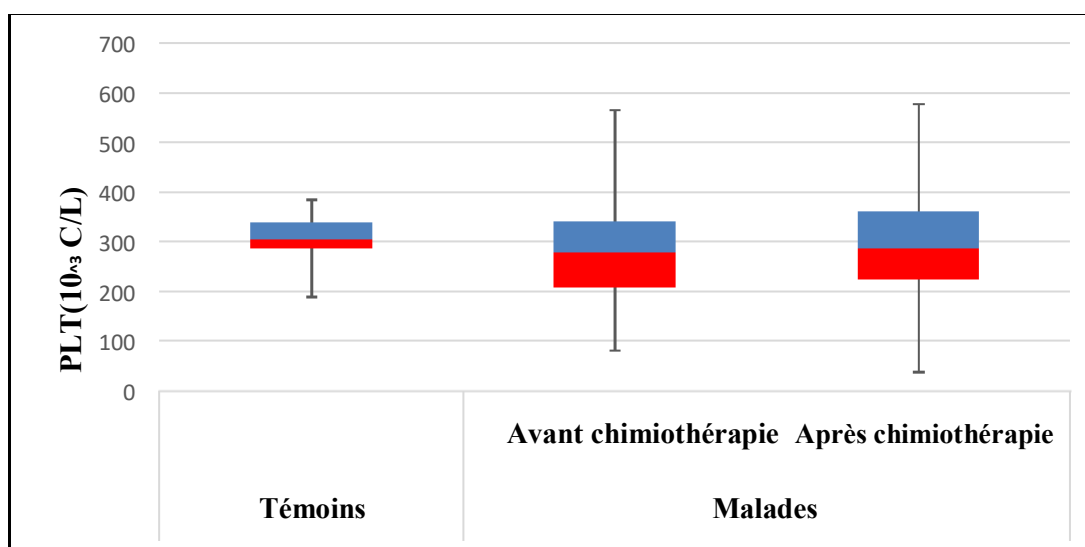


Figure 9: Variations des plaquettes sanguines chez les malades (avant et après traitement par chimiothérapie) et chez les témoins.

Les résultats du graphique ci-dessus montrent que le moyen de taux de plaquettes sanguines est plus élevé chez les malades (avant et après chimiothérapie) que celle des témoins mais reste toujours dans les valeurs entre 210 et 340 x 10⁶/µl.

D'après le tableau 6 Le taux moyen de plaquette du groupe des femmes témoins est 302,08 (±1855,10) et du groupe des femmes malades avant traitement est 281,57 (±11159,13),et après le traitement qui devient 295,44(±10809,17).La comparaison entre ces groupes montre qu'il n'y a pas une différence significative P>0,05.

Tableau 6 : Résultats d'analyse statistique de taux des plaquettes

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|---|-------------------|---------------------------|
| PLT (156-342×10 ³ C/L) | Témoins-Avant | F=2.880 p=0.093 |
| | Avant-Après | F=0.648 p=0.423 |
| | Témoins-Après | F=0.420 p=0.519 |

1.3. Variations de nombre d'Hémoglobine chez les malades et les témoins

La figure suivant représente le taux d'hémoglobine chez les malades et les témoins.

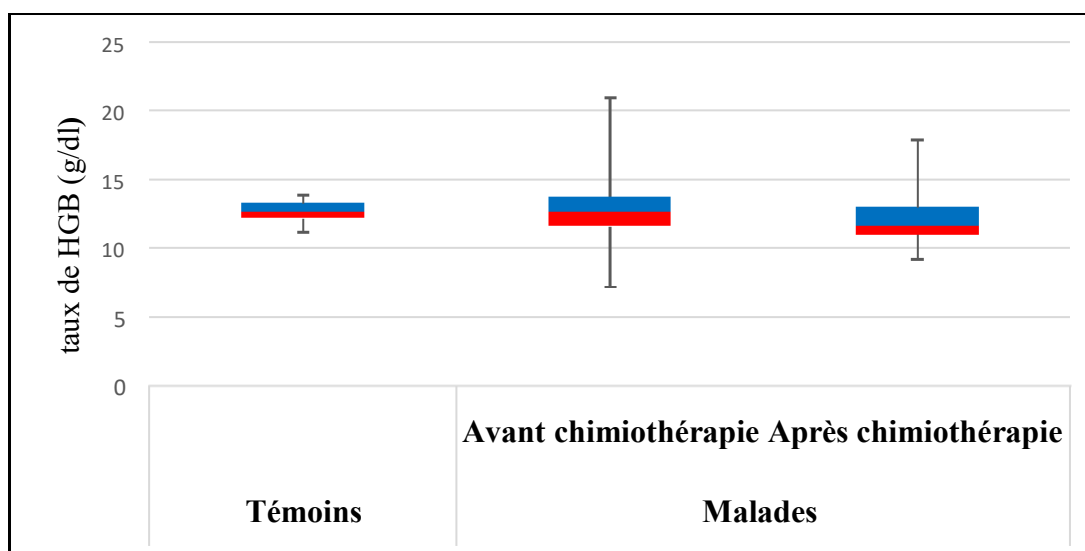


Figure 10: Variations de taux d'hémoglobine chez les malades (avant et après traitement par chimiothérapie) et chez les témoins.

Nos résultats montrent que la valeur moyenne de l'hémoglobine est plus élevée chez les malades (avant et après la chimiothérapie) par contre chez les témoins sont dans les normes (11-17g/dl).

25% des femmes malades ont un taux baisse d'hémoglobine (<10g /dl)) mais chez les témoins reste dans les valeurs de référence (11-17g/dl).

Nos résultat montre que Le taux moyen d'hémoglobine du groupe des femmes témoins est 12,67 ($\pm 0,53$) et du groupe des femmes malades avant traitement est 12,72($\pm 5,45$),et après le traitement qui devient 11,99 ($\pm 2,95$).La comparaison entre ces groupes montre qu'il n'ya pas une différence significative .(voir tableau 7).

Tableau 7 : Résultats d'analyse statistique de taux d'hémoglobine

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|---------------------------------|---------------|---------------------------|
| HGB (11.5-17.3 g/dl) | Témoins-Avant | F=0.003 p=0.955 |
| | Avant-Après | F=0.856 p=0.488 |
| | Témoins-Après | F=0.501 p=0.481 |

1.4. Variations des taux d'hématocrites chez les malades et les témoins

Les résultats des taux d'hématocrites (Ht) des patients cancéreux avant et après chimiothérapie et des témoins sont représentés dans la (Figure11).

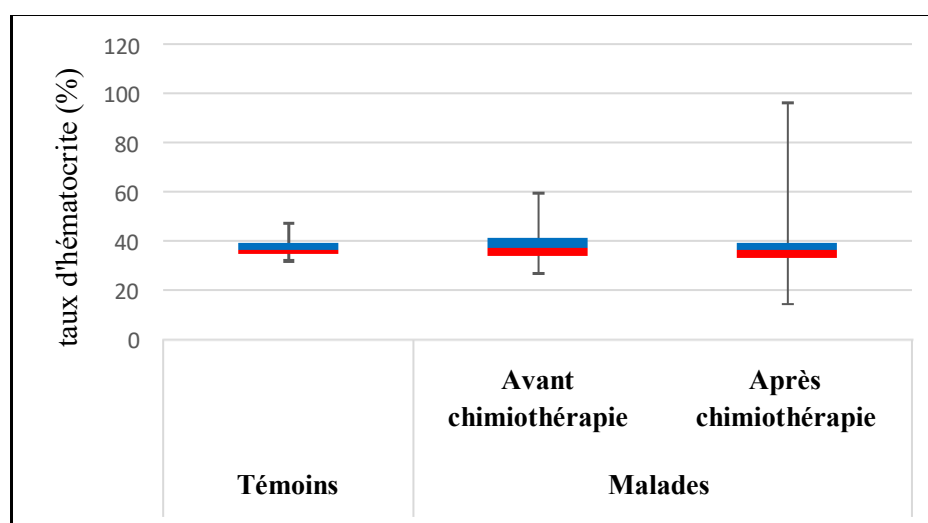


Figure 11 : Variations des taux d'hématocrites chez les malades (avant et après chimiothérapie)et chez les témoins.

Ces résultats montrent que le taux d'hématocrite est augmenté alors que chez les témoins sont dans les normes.

Une diminution de taux d'HT chez les malades après la chimiothérapie (25% des malades) par rapport aux témoins.

✚ Nos résultats montrent que le taux moyen d'hématocrites du groupe des femmes témoins est 37,98 ($\pm 10,79$) et du groupe des malades avant traitement est 37,32 ($\pm 39,48$), et après le traitement qui devient 37,70 ($\pm 101,50$).

✚ La comparaison entre ces groupes montre qu'il n'y a pas une différence significative. (voir tableau 8).

Tableau 8 : Résultats d'analyse statistique de taux d'hématocrite

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|-------------------|---------------|---------------------------|
| HCT (34-53.9%) | Témoins-Avant | F=0.046 p=0.831 |
| | Avant-Après | F=0.000 p=0.992 |
| | Témoins-Après | F=0.022 p=0.882 |

1.5. Variations du nombre de globules blancs chez les malades les témoins

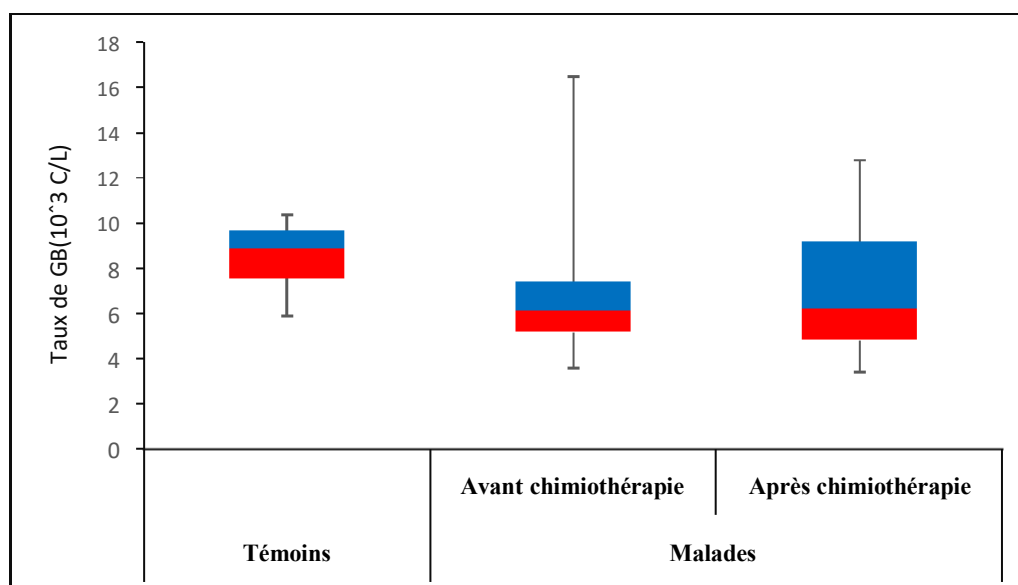


Figure 12: Variations du nombre de globules blancs chez les Malades (avant et après la chimiothérapie) et chez les témoins.

D'après les résultats de ce graphe on remarque que le taux de GB chez 75% des malades (avant et après la chimiothérapie) est inférieur à celle des témoins. Alors que 25% sont supérieures à celle des saines

La valeur moyenne de GB chez les témoins est dans les normes de $(5,9-10,4 \times 10^3 \text{ C/L})$.

La valeur moyenne de GB Pour moins de 25% des malades avant la chimiothérapie est faible par rapport à la norme est compris entre $(3,6-5,17 \times 10^3 \text{ C/L})$, ainsi que moins de 25% des patientes sont supérieures à l'état normale de $(7,4-16,5 \times 10^3 \text{ C/L})$, et pour le reste c'est-à-dire 50% les valeurs sont dans les normes de $(5,17-7,4 \times 10^3 \text{ C/L})$.

Pour les malades après la chimiothérapie, il s'agit de 25% des malades leur valeur moyenne de GB inférieure à l'état normale à l'intervalle de $(3,4 \text{ et } 4,82 \times 10^3 \text{ C/L})$, alors que cette valeur dans les majorités des malades plus de 50% est dans la norme.

Le nombre moyen de GB du groupe des témoins est $8,63 (\pm 1,65)$ et du groupe des malades avant traitement est $6,62 (\pm 5,09)$, et après le traitement qui devient $6,79 (\pm 6,10)$. La comparaison entre ces groupes montre qu'il y a une différence hautement significative ($P=0,000$). alors que la comparaison entre les deux groupes des malades avant et Après le traitement montre qu'il n'y a pas d'une différence significative ($P=0,559$) $> 0,05$ (Voir tableau 9).

Tableau 9 : Résultats d'analyse statistique de taux des globules blancs

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|---|-------------------|-----------------------|
| GB ($5-11,6 \times 10^3 \text{ C/L}$) | Témoins-Avant | F=31.297 $p=0.000$ |
| | Avant-Après | F=0.344 $p=0.559$ |
| | Témoins-Après | F=19.473 $p=0.000$ |

2. Détermination des variations biochimiques chez les patients cancéreux avant et après 3 cures de chimiothérapie

2.1. Bilan hépatique

2.1.2. Variations du taux des transaminases chez les patients cancéreux

a. Variations du taux de l' aspartateamino-transférase (ASAT) chez les malades et chez les témoins :

Les résultats du taux de l'aspartateamino-transférase (ASAT) chez les malades avant et après la chimiothérapie et chez les témoins sont illustrés dans la (Figure 13)

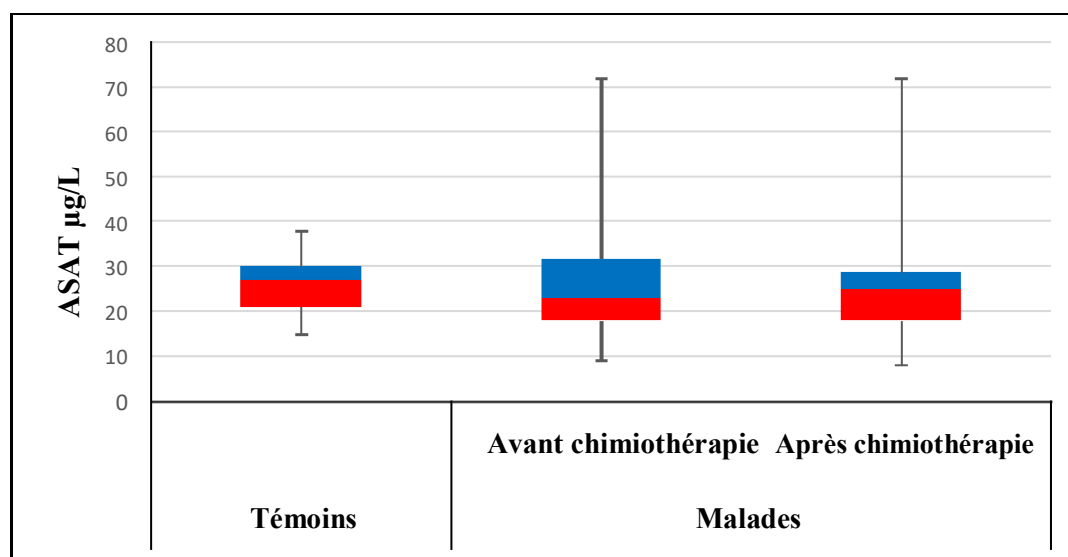


Figure 13 : Variations du taux d'ASAT chez les malades (avant et après chimiothérapie) et chez les témoins.

On observe une diminution significative du taux de cette enzyme chez les malades après et avant la chimiothérapie par contre chez les témoins sont dans les normes (<40 ul/L).

Pour les malades après et avant la chimiothérapie Une augmentation très significative est observée (25%des malades) alors que chez les témoins sont dans la valeur de référence (<40µg/L).

- 📊 le taux moyen d'ASAT : chez les femmes saines est 26,55 (\pm 39,71) et chez sujets malades avant traitement 28,35 (\pm 256,78), et chez les sujets malades après traitement est 27,34 (\pm 218,58), montre une absence du différence significative.(Voir tableau10).

Tableau 10 : Résultats d'analyse statistique de la dose d'ASAT

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|-----------------|---------------|--------------------|
| ASAT <40 u/L | Témoins-Avant | F=0.473 p=0.493 |
| | Avant-Après | F=0.137 p=0.713 |
| | Témoins-Après | F=0.056 p=0.813 |

b. Variations du taux de l'alanine amino-transférase chez les malades et les témoins

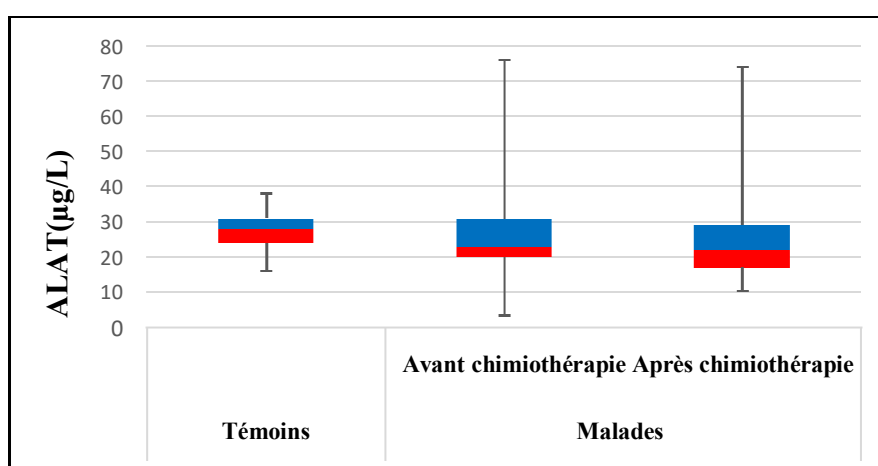


Figure 14: Variations du taux d'ALAT chez les malades (avant et après chimiothérapie) et chez les témoins.

Cette figure nous montre que le niveau moyen de l'ALAT chez les Malades (avant et après la chimiothérapie) est inférieur a celle chez les témoins.

Une augmentation du taux d'ALAT chez 25% des malades avant et après la chimiothérapie par contre chez les témoins sont dans les normes (<40µg /L).

Une différence significative de l'ALAT entre les malades et les témoins.

le taux moyen d'ALAT : chez les malades est 27,45 (±29,71) et chez sujets malades avant traitement 28,07 (±223,62), et chez les sujets malades après traitement est 25,08 (±154,93), montre qu'il n'ya pas une différence significative.(Voir tableau 11)

Tableau 11 : Résultats d'analyse statistique de la dose d'ALAT

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|------------------|---------------|--------------------|
| ALAT <40 ul/L | Témoins-Avant | F=0.056 p=0.813 |
| | Avant-Après | F=1.249 p=0.267 |
| | Témoins-Après | F=1.745 p=0.190 |

2.2. Bilan rénal

2.2.1. Variations du taux de l'urée chez les malades et les témoins

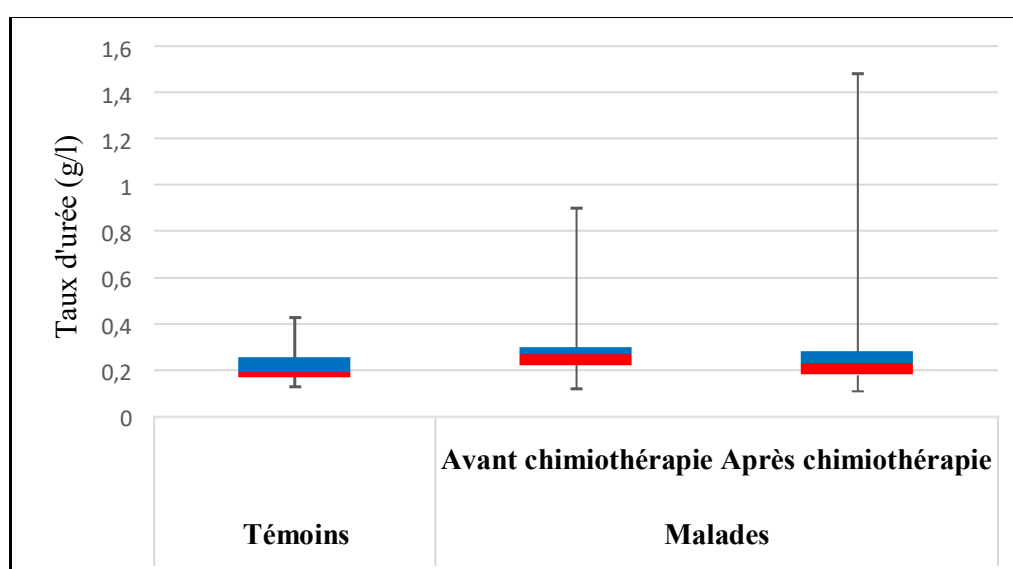


Figure 15: Variations du taux de l'urée chez les Malades (avant et après la chimiothérapie) etchez les témoins.

Après l'analyse du taux d'urée chez les malades (avant et après la chimiothérapie), il apparait que chez plus de la moitié de nos patientes (plus de 50) sont dans l'état normal par rapport aux témoins. Tandis que le taux d'urée est supérieur à la norme pour moins de 25% patient.

Chez 99% des saines, le taux d'urée chez les témoins est dans les normes, et estimées de (0.13-0.43g/l).

Pour 75% des malades avant la chimiothérapie on remarque que le taux d'urée est près de la norme de (0.12-0.343g/l). et le taux du reste est supérieur à la valeur normale.

Après la chimiothérapie le taux d'urée illustrés pour les 75% de nos patientes montrent une stabilité après traitement, alors que le 25% qui reste subit une augmentation jusqu'à 1.48g/l.

Concernant le taux moyen d'urée : chez les femmes saines est 0.21 (\pm 0.01) comparativement aux sujets malades avant traitement 0.30 (\pm 0.03), ce qui montre qu'il y a une différence hautement significative ($P=0.002$). Et pour les malades traités par chimiothérapie le taux moyen d'urée est 0.28 (\pm 0.05), et $p \geq 0.05$ comparativement aux deux groupes précédents, donc une absence de différence significative. (Voir tableau 12).

Tableau 12: Résultats d'analyse statistique pour le dosage d'urée

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|--------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Urée (0.15-0.45g/L) | Témoins-Avant | F=10.625 $p=0.002$ |
| | Avant-Après | F=0.146 $p=0.704$ |
| | Témoins-Après | F=3.655 $p=0.059$ |

2.1.2. Variations du taux de créatinine chez les malades et les témoins

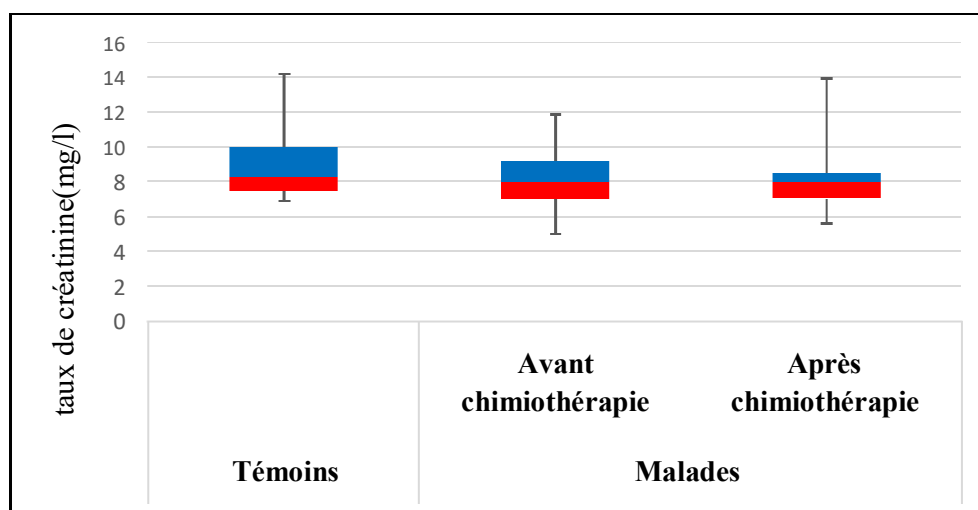


Figure 16: Variations du taux de créatinine chez les Malades (avant et après la chimiothérapie) et chez les témoins.

D'après les résultats rapportés dans la (Figure 16) on remarque que le taux de créatinine chez les sujets témoins est généralement dans les normes par rapport aux sujets malades. Pour 48 des saines la concentration de créatinine est compris entre (7-14mg/l) la valeur de référence.

Chez les malades (avant et après la chimiothérapie) la concentration de créatinine ne diffère pas beaucoup, 75% entre elles sont dans l'état normale avant le traitement et reste stable après le traitement et ne dépasse pas la valeur normale, alors que cette concentration est basse pour 25% des patientes avant le traitement et qui subit une augmentation chez les sujets traités.

Dans le tableau 13 on remarque qu'il y a une différence significative ($p < 0.05$) entre les témoins qui ont un taux moyen de créatinine $9.10 (\pm 4.09)$ vs les malades (avant le TRT $8.07 (\pm 2.19)$, et après TRT $8.11 (\pm 2.61)$). alors qu'il n'y a pas une différence significative entre les malades traitées et non traitées ($p = 0.785$), (Voir tableau 13).

Tableau 13 : Résultats d'analyse statistique pour le dosage de créatinine

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|---------------------------|---------------|--|
| Créatinine (7-14 mg/L) | Témoins-Avant | F=8.491 $p=0.004$ |
| | Avant-Après | F=0.074 $p=0.785$ |
| | Témoins-Après | F=6.768 $p=0.011$ |

3. Variations d'âge chez les malades et les témoins

La figure suivante représente la répartition des malades et des témoins selon l'âge:

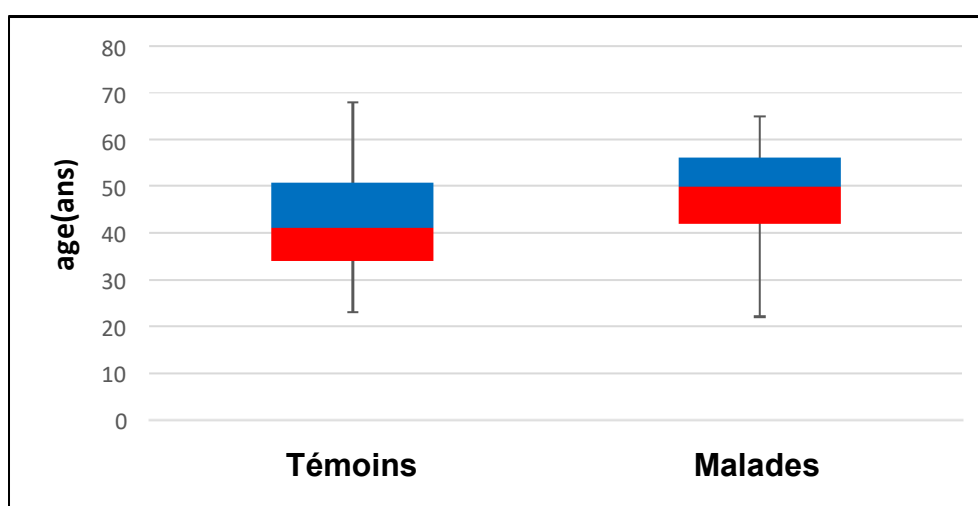


Figure 17: Variations d'âge entre les malades et les témoins.

Cette figure nous montre la distribution d'âge des malades et les saines, on remarque que la moyenne d'âge chez les femmes malades est plus élevée que chez les témoins. D'après l'histogramme, les fréquences les plus élevées (50%) concernent les femmes malades est enregistré entre (42-56ans), tandis que chez les témoins est de (35-50ans). Les autres tranches d'âge >50 ans présentent des pourcentages plus proches 25% chez les malades et les témoins.

Concernant la répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge chez les témoins est 42,51 ($\pm 126,48$) et chez les malades 47,92($\pm 100,49$) , il montre qu'il y'aune différence significative ($p < 0,05$) .Et ce qui correspond le tableau 14.

Tableau 14:Résultats d'analyse statistique d'âge

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|---------|-----------------|----------------------------|
| Age | Témoins-Malades | F=5.777 <i>p</i> =0.018 |

4. Variation de poids chez les malades et les témoins

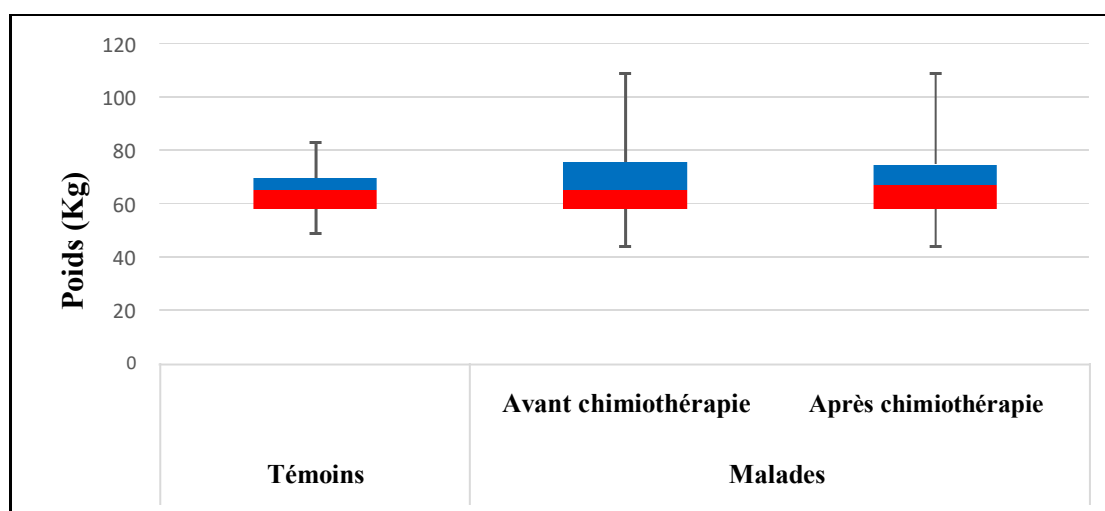


Figure 18:Variations de poids entre les malades et les témoins.

D'après le graphe, les fréquences concernent les témoins qui ont de (58-70 kg) soit 50%, tandis que 25% sont <58kg, et le reste sont >70 kg. Chez les malades (avant et après la chimiothérapie), on remarque que le poids n'a pas subi de fortes variations. D'autre part on constate que le pourcentage de poids est plus élevé chez les malades par rapport aux sujets sains.

L'analyse statistique de nos résultats (Tableau 15) permet de constater : que concernant la répartition selon le poids des témoins comparativement aux sujets malades traités et non traités, il montre qu'il n'y a pas une différence significative ($p > 0,05$). Et ce qui correspond la moyenne du poids on a : 64.65 (± 69.27) pour les témoins, 68.18 (± 194.34) des malades avant TRT, et 68.28 (± 186.97) après le TRT (voir tableau 15).

Tableau 15: Résultats d'analyse statistique des valeurs de poids

| Facteur | Catégories | Valeurs |
|----------------|-------------------|----------------------|
| Poids | Témoins-Avant | F=2.555 $p=0.113$ |
| | Avant-Après | F=0.001 $p=0.973$ |
| | Témoins-Après | F=2.791 $p=0.098$ |

Discussion

Notre travail avait pour but de déterminer les effets toxiques de la chimiothérapie dans la Wilaya de Tébessa.

1. Discussion des paramètres hématologiques

1.1. Globules rouges

Dans notre étude, le taux de globules rouges, a révélé une différence hautement significative entre le groupe malade et le groupe témoin. Un pourcentage des femmes malades a des taux anormaux de ce paramètre.

D'après notre résultat, il existe une diminution des globules rouges chez les malades, cette diminution est traduite par une anémie légère. L'anémie chez un patient atteint d'un cancer peut être liée au cancer lui-même (syndrome hémorragique, envahissement Médullaire métastatique, syndrome hémolytique) ou à des carences nutritionnelles (carence vitaminique). Mais parmi les causes les plus fréquentes, on retrouve la carence martiale (carence en fer) et l'anémie induite par la chimiothérapie (Carol, 2017). Notre résultat est en accord avec l'étude du (FOUATHIA, et al., 2019). La prévalence de l'anémie chez les patientes atteintes de cancers du sein ou de cancers gynécologiques était, respectivement, de 30,4 % et de 49,1 % (Pérol, et al., 2009).

1.2. Hémoglobine

Nos résultats obtenus qu'il n'y a pas une différence significative ($P=0.488$), 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.

La toxicité est inconstante et varie suivant les individus, les médicaments utilisés, les doses et le nombre de cures. Notre résultat est concordé avec l'étude de (Badid, 2012).

1.3. Plaquettes sanguines

La détermination de taux des plaquettes dans nos résultats montre une baisse non significative chez les sujets atteints du cancer et sous traitement par chimiothérapie par rapport aux sujets sains, malgré que cette diminution soit faible mais il montre la présence

d'une thrombopénie chez ces sujets. Ceci est dû à de nombreux protocoles de chimiothérapie. La chimiothérapie peut induire une thrombocytose ou thrombopénie des plaquettes d'après (FOUATHIA, et al., 2019).

1.4. Globules blancs

Dans ce contexte, les analyses de cette étude montrent que les valeurs moyennes en globules blancs chez les femmes cancéreuses avant et après le traitement sont réduites comparées à celles des témoins de façon significative. Cette diminution 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). En outre, Avenin et son équipe dans leurs recommandations publiées, affirment qu'une baisse du nombre de Gb rend l'organisme sensible aux infections (Avenin, et al., 2008).

1.5. Hématocrite

L'analyse de valeur d'hématocrite dans un échantillon est influencée par la taille des globules rouges et leur teneur en hémoglobine, on peut considérer que l'hématocrite (en %) est égal à environ trois fois le taux d'hémoglobine (Lewis, et al., 2006), comme nous l'avons vu dans les résultats précédents d'hémoglobine. Concernant notre étude moderne des valeurs d'hématocrite, nous avons conclu qu'il s'agit d'une très faible diminution de ce valeur pour les patientes traitées par rapport aux femmes saines, ce qui traduit par une variation non significative.

2. Discussion des paramètres biochimiques

Les analyses biochimiques ont portées sur les mesures des quantités des paramètres suivants : l'urée, la créatinine et les transaminases ASAT et ALAT. Ces paramètres nous renseignent sur l'état du corps des patientes face au cancer mais aussi face au traitement par Chimiothérapie. En réalité ces paramètres donnent plus précisément des indications sur les reins et le foie qui sont les organes les plus susceptibles d'être touchés (par un état métastatique) dans le cancer du sein d'une part et la chimiothérapie d'autre part.

2.1. L'urée

D'après notre résultat, nous avons trouvé une différence significative ($P = 0.002$). L'augmentation de l'urée peut être aussi expliquée par le syndrome hémolytique et urémique ; en effet les patients atteints de ce syndrome présentent une destruction des globules rouges qui induit l'augmentation du taux de l'urée. Le métabolisme des médicaments et le catabolisme protéique ainsi que l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui s'effectue dans les reins peuvent être la cause de l'augmentation du taux de l'urée (**Isnard, et al., 2005**). Notre étude est concordé avec l'étude de (**Badid, 2012**).

2.2-Créatinine

Les études montrent une différence significative $P=0.001$. Il y a une différence significative ($P=0.000$) concernant le taux de créatinine, selon les travaux de (**Borut, et al., 2000**) la clairance de la créatinine varie considérablement dans le temps en cas de patients cancéreux et augmente chez les personnes atteintes de troubles glomérulaires. Notre résultat est concordé avec l'étude de (**BAHRI, et al., 2018**).

2.3-Les transaminases (ASAT /ALAT)

Une association non significative a été trouvée dans notre étude $P=0.493$. Les malades qui ont un taux bas d'ASAT et d'ALAT présentent 35%. Selon (**Razali, 2018**), une diminution des transaminases peut être liée à une grossesse ou un déficit en vitamine B6.

3. Age

Dans notre série d'étude, la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 35 ans et plus dans 50% des cas avec comme âge moyen $47,92 \pm 100,49$ ans, l'âge est parmi les facteurs de risque les plus importants vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (**Aouni, et al., 2018**). Notre étude est concordée avec l'étude de (**OUATTARA, 2018**).

4. Poids

Parmi les résultats de cette étude, on peut tout d'abord mentionner un des facteurs de risque du CS trouvés dans la population cible. Parmi les facteurs prédictifs de la cancérogenèse mammaire est la prise de poids après la ménopause (**Mathilde, 2017**). Nos résultats montrent que le poids des femmes cancéreuses est plus élevé que chez les patientes de façon non significative, alors que la différence de ce dernier pour les cancéreuses avant et après le traitement est négligée.

Conclusion

La chimiothérapie provoque des effets indésirables sur la moelle osseuse, tissu Responsable de l'hématopoïèse. La toxicité hématologique de la chimiothérapie peut toucher toutes les lignées hématopoïétiques les globules rouges, globules blancs et les plaquettes).

La moyenne d'âge des patientes de notre population d'étude était de 47 ans avec des Extrêmes de 25 ans et 75 ans. La tranche d'âge la plus touchée étant de 34 à 56 ans.

Concernant les paramètres sanguins analysés, La présente étude a permis de démontrer que le traitement par la chimiothérapie peuvent provoquer une anémie (baisse de globules rouges), ou une leucopénie à des fréquences variables. Par contre une stabilité des nombres des plaquettes. Nous avons pu mettre en évidence que ces traitements de chimiothérapie peuvent également entraîner des perturbations des paramètres biochimiques soit une augmentation, une baisse ou même une stabilité de ces derniers chez ces patientes atteintes du cancer du sein. Tous ces résultats montrent bien que le cancer du sein est souvent accompagné par d'autres affections qui sont dues à la maladie elle-même ou au traitement par chimiothérapie.

Les résultats innovateurs qu'a rapportés notre étude peuvent être le point de départ pour d'autres recherches, c'est pour cela nous préconisons d'élargir notre étude, en clinique, en sélectionnant un effectif beaucoup plus important de patients. Cette façons permette d'expliquer l'effet immédiat des anticancéreux utilisés seuls ou combinés sur les différentes cellules du sang et lever toute équivoque. La compréhension de ces mécanismes sur le plan moléculaire nous conduit à proposer un complément de traitement, pour altérer l'efficacité des anticancéreux, minimiser les effets indésirables et améliorer l'espérance de vie des patients cancéreux.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

-A-

Adeline, Cotte. 2016.Prise en charge a l'officine des effets indesirables des traitements anticancereux (Chirurgie, Radiotherapie, Chimiotherapie et Hormonotherapie). these d'exercice pharmacie.p114.

Ali, D, et al. 2014.And bigot –corbel e.hemolysis influence on twenty-two biochemical parametrs measurement .Annales de biologie clinique.72 :297-311.

Aloulou, S., Mahfoudi.A.E., E, Omrani.A., khouchani.M.M., 2015.Facteurs lies au diagnostic tardif du cancer du sein: experience du chu mohammed vmarrakech. Pan african medical journal.; 21:162 doi:10.11604/pamj..21.162.4363.

Aouni, Zahra et Bouthaina, Hafdallah. 2018.Epidemiologie du cancer de sein chez les femmes dans la region de tebessa ,en relation avec les parametres du stress oxydant.these de biologie moleculaire.Tebessa.

Avenin, D et Selle F, Gligorov J, Japkowicz M, Houssel P, Carette B, Bernard B, Abbas F, khalil A, bourayou N, lokiec f, Carola E, Saintjean O, Leblond V, Bouvard, 2008.
Large scale uk audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Pp.

Azoulay, E et Delclaux, C. 2002.Toxicite pulmonaire du g-csf : revue systematique de la litterature clinique et experimentale. Reanimation ; 11 : 326-32.

-B-

Badid, N. 2012.Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la region de TLemcen.

Baguley, B B. 1991.DNA intercalating anti-tumour agents. Anti-cancer drug design. 6: 1-35.

Bahri, Houria et Tafath, Rabhi. 2018.Theme etude des variations biochimiques et hematologiques des patients cancreux durant la chimiotherapie –hormonotherapie p 3 - universite A. Mira – Bejaia.

Baillet, pr. 2002.Cancerologie - service de radiotherapie. Universite pierre et marie curie. france . 2

Bernard, Denis et Guillaume Schon, Marcel Ruetsch, Jean-christian Grall, Michel leveque, Jean-martin meyer, Serge moser, Jean-claude Tschiember, Philippe perrin,.

2006.Depistage des cancers :auto-evaluation des dossiers medicaux de 37 medecins generalistes.masson. 36: 217–23.

Bezzaz, R, kafi, S et Medjdoub. 2019.Cancer et immunité . Université 8 mai 1945 .Guelma.

Bogani, G, et al. 2017.Chemotherapy-related leukopenia as a biomarker predicting survival outcomes in locally advanced cervical cancer .european journal of obstetrics,gynecology,and reproductive biology.208 :41-45.

Borut, S et Vrhovec, L.,Stabuc-Silih, M., Cizej, Te. 2000.Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin c: use in cancer patients before and during chemotherapy. Clin Chem, 46(2):193-7.

Bouchard. 2005.Ce qu'il savoir sur la chimiotherapie .fondation quebecoise du cancer.

Broeders, M, et al. 2000.Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancer screening. Protocol ii-a 'quality assurance in the epidemiology of breast cancer screening": 15-66.

-C-

Carmeliet, P et RK, jain. 2000.Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature, 407, 249-257. 2000

Carol, M. 2017.prise en charge des effets indesirables de la chimiotherapie anticancereuse a l'officine par homeopathie ,aromatherapie et phytotherapie .Universite Toulouse III Paul Sabatier.France.

Chantal kohler. 2010-2011.Les cellules sanguines. S.l. : College universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes,cytologistes et cytogeneticiens (chec)universite medicale virtuelle francophone .

Chin. 2001.(Centre National Hospitalier d'Information sur le medicament), medicaments utilises en cancerologie.

Clavel, chapelon, f, touillaud, M et .A, fournier. 2008.Quels risques,pour quelles femmes ? , facteur de risque de cancer du sein .inserm,eri20,university paris xi,ea4045,institut gustave-roussey,villejuif.30 journées de la sfspm,la .Baule.

Clemence, Poirot. 2014. L'information sur les effets indesirables de la chimiotherapie anticancereuse : les besoins du patient et la place du pharmacien - faculte de pharmacie - Universite de Lorraine.

College français des pathologistes . 2011.Cellule cancéreuse et tissu cancéreux.

Costes, V et Chatelet.f.P. 2005.La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux (chapitre 8), différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer ,copyright afecap.

-D-

Damien, Philippe. 2011.These : mise a disposition d'une information personnalisée destinée aux patients traités par chimiothérapie au centre hospitalier de bar-le-duc .Université henri poincaré-NANCY1.

Daniele, Luce et Annette leclerc, Jean-françois Chastang. 2008.Inégalités sociales de mortalité par cancer en France : état des lieux et évolution temporelle, bulletin épidémiologique hebdomadaire. P.289. 2008.

Delangre, H. 2016.Cancer, soins de support et médecines complémentaires disponibles à l'officine : rôle du pharmacien. Université de Lille 2.

Dewhirst, MW. 2007.Intermittent hypoxia furthers the rationale for hypoxia-inducible factor-1 targeting. Cancer RES, 67, 854-855.

Dossu, L, et al. 2014.Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the epic cohort. Int j cancer, 1871-1888.

Dr avenin, D. 2017.Les bases de la chimiothérapie. Oncologie médicale.

Dr Didier, Vander Steichel. 2011.La chimiothérapie - qu'est-ce que la chimiothérapie ? / fondation cancer / www.cancer.lu • fondation@cancer.lu /.

-E-

E. Delabesse, j. Correl., ysebaert, p. Laharrague,g.Laurent. 2010.Sémiologie hématologique, dcem1, faculté de médecine toulouse-rangueil.

Elston, C.W et Ellis, I.O. 1991.Pathological prognostic factors in breast cancer.i.the value of histological grade in breast cancer :expérience from a large study with long –term follow-up.histopathology.19(5) :403-10.

Erickson, K, Braun, Rd et Yu, D. 2003.Effect of longitudinal oxygen gradients on effectiveness of manipulation of tumor oxygenation. Cancer RES, 63, 4705-4712.

-F-

Fakia, allioua, khaldia, Dellal et Oudai, Pr. 2014.Cancer du sein, memoire de fin d'etudes,chu khelil amrane, bejaia, faculte de medecine de bejaia, p57,131 pages.

Fouathia, Oumaima et Meriem, limami. 2019.Etat de sante des femmes atteintes du cancer dans la wilaya de tebessa .p104 these biologie moleculaire et cellulaire, Tebessa.

Friedenreich, CM et courneya KS, Bryant he. 2001.Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. Epidemiology ; 12(6):604-612.

Friedenreich, CM et Mr, Orenstein. 2002.physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. J nutr ; 132(11 suppl):3456s-3464s.

Friedenreich, CM, Bryant, HE et Courneya, KS. 2001.Case-control study of lifetime physical activity and breast cancer risk. Am j epidemiol ; 154(4):336-347.

-G-

Galm, U et Hager M H., Van lanen S G., Ju J., Thorson J S. And Shen B. 2005.Antitumor antibiotics: bleomycin, enediyne, and mitomycin. Chemical reviews. 105: 739-758.

Gligorov, j., Benderra M A., Zaoui m., Sabbah M. And Larsen a. 2017.Cancer stem cells and chemotherapy. Bulletin du cancer. 104: 1085-1087.

-H-

Harir, N et S. Zeggai, F. Sellam ,N.M. Merabent , S. Moullessehou, M. Bedjaou. 2014.urological cancers in algeria: histo-epidemiological profile of 348 cases . 7:126-131.

Hess, V et B. Biedermann, R. Herrmann. 2001.Principes de la chimiotherapie effets secondaires de la chimiotherapie et leur traitement . Service d'oncologiecliniques universitaires, Bale .

Hill, C et Guérin, S. 2010.Cancer epidemiology in france in 2010, comparison with the USA, bulletin de cancer.

Hontaas, Agathe. 2014.Prise en charge des patients cancéreux l'officine, universite Toulouse III Paul Sabatier.

-I-

Institut de veille sanitaire. 2013.Resau francais des registres de cancer,institut national de la sante et de recherche medicale,centre d'epidemiologie sur les causes medicales de deces

,hospices civils de lyon , institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et . De la mortalite par cancer en france entre 1980et 2012.étude a partir des registre des cancers du reseau francim .partie 1 :tumeurs solides. Saint-Maurice ;2013 : s.n.,

Institut national du cancer. 2008. Comprendre la chimiotherapie www.e-cancer.fr et sur www.sor-cancer.fr, la federation nationale des centres de lutte contre le cancer (fnclcc) www.fnclcc.fr.

Isnard, bagnis c et Moulin b., launay-vacher v., Izzedine h., Tostivint I. And Deray G. 2005.Anticancer drug-induced nephrotoxicity. *Nephrologie& therapeutique*. 1: 101-114.

-J-

Joseph. 1996.Ce qu'il savoir sur la chimiotherapie .fondation quebecoise du cancer.

-K-

Kalluri, R et M, Zeisberg. 2006.Fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 6, 392-401.

Kamina, pierre. 1984.Anatomie gynecologique et obstetricale. Paris; maloine; p459; 469; 471-476; 513.

King, R J B. 1996.Cancer biology. Edition harlow, essex (England), 227p.

-L-

Le Corgne ;Aude .2016. Role de pharmcien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein apres chirurgie mammaire,unniversite de bourgogne.

Lenglet, G. 2010.Mecanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'adn ou les proteines.medecine humaine et pathologie. Universite du droit et de la sante - lille ii, français.

Lewis, Sm et Barbara Jb, Bates i. 2006.Dacie and lewis practical haematology .dacie lewis pract.haematol. Churchill livingstone/elsevier ;p.722.

Liotta, L A. 1992.Cancer cell invasion and metastasis. *Scientific american* 266, 54-59.

Luporsi, E et Leichtnam-dugari, L. 2007.Comprendre le cancer du sein . Guide d'information sor ,savoir patient a destination des patientes et de leurs proches . *Oncologie*. 9(9) ;655-662.

-M-

Mahnane, A et M, Hamdi Cherif. 2012.Epidemiologie du cancer du sein. Registre du cancer de setif , laboratoire sante environnement des hauts plateaux setifiens. Pp.

Martinive, Ph et Coucke, P.A. 2010.La vascularisation tumorale en tant que source de resistance aux traitements de radiotherapie et chimiotherapie , rev med liege ; 65 : 3 : 133-139.

Mathalien, C. 1997.Examen clinique du cancer du sein emc, gynecologie : 1, 4, 5,7.

Mathilde, His. 2017.Surpoids, obesite et survie apres cancer du sein dans la cohorte e3n.sante publique et epidemiologie .universite paris-saclay. Français.

Monsuez, J.J. 2009.Cardiac side effects of anticancer drugs:clinical perspectives. La lettre du cardiologue 2009; 421:16-20.

Morel, N et Eustache F., Lange M., Joly F. And Giffard B. 2010.l'impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives : l'exemple du cancer du sein. Revue de neuropsychologie. 2: 250-254.

Morre,J F, et al. 2008. Le cancer du sein [internet]. New york: springer; [cited 2015 nov 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2>.

-N-

Nicolas, poupard. 2017.Comparaison des vascularisations normale et tumorale. <https://www.researchgate.netfigure/comparaison-des-vascularisations-normale-et-tumorale-a-b-representation-schematique-fig3-3241784>.

Nkondjok, A et P, Ghardian. 2005.Facteur de risque du cancer du sein. Erudit. Medecine/science .21(2) :175-180.

-O-

Ouattara, H. 2018.Profil biochimique du marqueur tumoral ca15-3 dans le cancer du sein au laboratoire de l'hopital du mali ; a propos de 30 cas . Universite des sciences des techniques et de technologie de Bamako.Mali.

-P-

P, Poullart. 1998.Chimiotherapie et hormonotherapie des cancers du sein. S.l. : rev prat ; 48: 60-6.

Perol, M et P. Fournel, G. Robinet, E. Dansin, J.F. Morere. 2009.Agents stimulating erythropoiesis and management of chemo-induced anaemia. Lettre du pneumologue • vol. Xii - n° 3 .

Pr Baillet. 2015.Cancerologie niveau dcem3 service de radiotherapie - professeur baillet universite pierre et marie curie p 153/298.

Pr Ferdi, N. 2018.Centre anti cancer, faculte de medecine de constantine, uc3. Toxicite et surveillance d'une chimiotherapie anticancereuse.

Pr Gilles, Vassal. 2018. Directeur de la recherche clinique a gustave roussy (villejuif) , qu'est-ce qu'une therapie ciblee ? , fondation arc pour la recherche sur le cancer, illustration : sophiejacopin.com , <https://www.fondation-arc.org/traitements--soins-cancer/. Therapies-ciblees/quest-ce-quune-therapie-ciblee>.

-R-

Rao, S D, G, Fury M et G, Pfister D. 2012.Molecular-targeted therapies in head and neck cancer. Seminars in Radiation Oncology. 22: 207-213.

Razali, S. 2018.Cancer du sein suivi d'une population sous chimiotherapie. Universite abdelhamid ibn badis .Mostaganem. 2018.

Robert, J. 2006.De la chimiotherapie classique a la chimiotherapie ciblee : les mecanismes de l'oncogenese aux niveaux cellulaire et moleculaire. Bull cancer;hors serie.

-S-

S., Aebi. 2005.Special issues related to the adjuvant therapy in very young women inuniversity hospital bern switzerland. S.l. : the breast; 14 [6]: 594-9.

Samake, A. 2012.Chimiotherapie antineoplasique a l'unite d'oncologie pediatrique du chu gabriel toure.these de doctorat . Universite des sciences, des techniques et des technologies de bamako. Mali.

Sherbet, G V et S, Lakshmi M. 1997.The genetics of cancer: genes associated with cancer invasion,metastasis, and cell proliferation. San diego: academie press.

Simoës, D. 2013.Etude de la fonction de tffl dans le cancer du sein. Universite de strasbourg.

Soulie M, Portier G et Salomon L. 2015.Oncological principles for local control of primary tumor. Progres en urologie : journal de l'association francaise d'urologie et de la societe francaise d'urologie. 25: 918-932. 2015.

-T-

The Latest Oncologie News. 2018. -e-cancer , swiss , on <http://www.e-cancer.fr/patients-etproches/les-cancers/cancer-du-sein/facteurs-de-risque/predispositions-genetiques>.

Tigrine, C. 2014.Effets anticancereux et chimioprotecteur de l'extrait polyphenolique ,riche en flavonoides,des feuilles de cleome arabica.Universite Ferhat Abbas Setif 1.

Tomatis, L. 1990.Cancer: causes,occurrence and control. Lyon: international agency for research on cancer n°100.

Tubiana M. 2007.Dictionnaire humanise des cancers. Hoerni B, Robert J, editors. Paris, france:editions frison-roche; 607 p.

Turpin, A et J, Bonneterre. 2013.Cancerologie: module 10. Paris, France: vernazobres-grego; 384 p.

-U-

Uicc. 1997, Revisee en 2002 et 2009.La classification TNM du cancer du sein est representee par la « classification clinique tnm »uicc : union internationale contre le cancer. 1997, Revisee en 2002 et 2009.

-V-

Verbeke, S. 2010.Etude des voies de signalisation du Recepteur p75 ntr implique dans la croissance des cellules de cancer du sein. Universite de lille.

Annexe

Annexe N° 01 : Valeurs usuelles des paramètres mesurés

| Paramètres | Normes |
|--------------------------------|---------------|
| GR (10¹²/L) | 3.79-5.78 |
| GB (10³ /L) | 5-11.6 |
| PLT (10³ /L) | 156-342 |
| HGB (g/dl) | 11.5-17.3 |
| HCT)%(| 34-53.9 |
| Créatinine (mg/L) | 7-14 |
| ASAT(UI/L) | <40 |
| ALAT(UI/L) | <40 |
| Urée (g/L) | 0.15-0.45 |

Annexe N° 02 : Données générales sur les sujets

| Les données | |
|--|--|
| Sujet n | |
| Dossier n | |
| Age | |
| Lieu de résidence | |
| Valeurs des paramètres biologiques avant TRT | |

