

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département Science de la Nature et de Vie



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en :
Domaine : Science de la Nature et de Vie
Filière : Science Biologique
Spécialité : Biochimie

Thème

Etude des variations des marqueurs sanguins hématologiques durant la chimiothérapie dans le cancer du sein

Présenté Par :

- 1) Melle BENHADDOU Cheima
- 2) Melle. BELMOSTEFA Amina
- 3) Melle BELDJOUHEUR Fatima Zahra

Devant le jury composé de :

Dr. CHIBANI .Hiba.....	M C A	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Présidente
Dr. BENDJEDOU.Houaria.....	M C B	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinatrice
Dr. TAHARI .Fatima Zohra.....	M C B	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrante

Année Universitaire 2023/2024

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 promotrice

Dr. TAHARI. F.Z pour l'honneur qu'elle nous a accordé d'accepter de nous encadrer et pour sa collaboration à la réalisation de notre travail.

Nous tenons à remercier **Dr. CHIBANI.H** et **Dr. BENDJADDOU.H** 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 Centre de Lute Contre le Cancer –**Dr BENZARJEB AIN TEMOUCHENT** -pour leurs aides précieuses, leurs conseils et leurs gentillesse.

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

Dédicace

Avec un cœur rempli de joie, je dédie ce travail :

À mes chers parents qui ont été toujours à mes côtés. Je les remercie pour tous leurs efforts et leurs prières pour moi.

À ma chère sœur Fatima et à mes frères, Abdelghani mon deuxième père, Abdelkader et mon jumeau Hichem, Pour leurs soutiens inconditionnels durant, les mots ne suffisant pour exprimer l'attachement Et l'affection que nous portons pour vous

À mes trinôme Cheima et Fatima

À toutes ma famille Belmostefa et Belhacen

À tous ceux que n'aime et qui m'aiment.

B.Amina

Dédicace

Je tiens dédie ce modeste travail avant tout

A mon père BENCHAA et ma mère ZAHIRA pour leur amour inestimable, leurs sacrifices, leur confiance, leur soutien et toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.

A ma grand-mère MEGUENNI FATMA ma deuxième mère, qui m'a soutenu depuis que je suis jeune. Que Dieu prolonge sa vie.

A mon frère DJAMEL

A Mes sœurs DJAMILA et AMINA

A Mes très chère copines et trinôme AMINA et CHEIMA qui a su absorber mon stress et me remettre les pieds sur terre.

A tout ma famille BELDJOUEUR et BOURASS

Et la famille BKHITE

A mes chers amis Marwa, Rania et tous les amis que nous avons rencontrés lors de notre résidence cette année ont fait de cette année une année inoubliable, Fatiha Hanaa Soria Tamtam, Hayat, Nazifa, Nafissa, Imane, Sabrine, Rajaa et Ahlem.

B. Fatima Zahra

Dédicace

Je Dédie ce modeste travail :

À ma très chère mère la plus belle chose dans la vie pour Son amour et son affection.

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.

*À ma grand-mère F.Benmdjahed ma deuxième mère, qui m'a soutenu depuis que je suis jeune.
Que Dieu prolonge sa vie.*

À mon grand-père M. Ahmed Belbachir et ma grand-mère F.Taher Belarbi

À mes sœurs, Imane, Wafaa et Rania Je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie.

À toute ma famille Benhaddou et Ahmed Belbachir

À tous mes amis,

À mes trinôme Amina et Fatima

À tous ceux que n'aime et qui m'aiment.

B.Cheima

Résumé

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus fréquents chez les femmes, tant au niveau national qu'international, il représente la principale cause de décès par le cancer chez les patients de sexe féminin. L'objectif de notre étude est de déterminer les variations des paramètres hématologiques qui surviennent durant la chimiothérapie et de faire le point sur les données épidémiologiques des patientes atteintes de cancer à travers une étude rétrospective effectuée au niveau de l'hôpital Benzerdjeb. Nos résultats révèlent que la tranche d'âge la plus touchée était de 50 à 55 ans. L'examen clinique avait révélé une atteinte du sein gauche avec 30 cas et du sein droit avec 20 cas. L'étude histologique nous a permis de déduire que la majorité des tumeurs sont des carcinomes canaux infiltrants avec 23%. Le grade SBR le plus abondant était le grade II avec 80%. Le marquage des récepteurs hormonaux nous avait démontré une positivité prédominante des RO et RP avec 56% des cas. Le statut HER2 était négatif dans 62% des cas. L'étude des variations des paramètres hématologiques après la première, la huitième et la douzième cure de chimiothérapie enregistré une diminution des nombres de globule rouge, globule blanc et l'hémoglobine, tandis que le nombre des plaquettes est resté stable ce qui conduit à l'émergence d'autres maladies telles que l'anémie, la thrombopénie ou la leucopénie à des fréquences variables.

Mots clés : Cancer du sein, paramètres hématologiques, données épidémiologiques, chimiothérapie, facteurs de risque, HER2.

Abstract

Breast cancer is one of the most common cancers among women, both nationally and internationally, and it is the leading cause of cancer-related death among female patients. The aim of our study is to determine variations in hematological parameters occurring during chemotherapy and to review the epidemiological data of female cancer patients through a retrospective study conducted at Benzerdjeb Hospital. Our findings reveal that the most affected age group was 50 to 55 years old. Clinical examination showed left breast involvement in 30 cases and right breast involvement in 20 cases. Histological study deduced that the majority of tumors were invasive ductal carcinomas at 23%. The most abundant SBR grade was grade II at 80%. Hormone receptor staining demonstrated predominant positivity for ER and PR at 56% of cases. HER2 status was negative in 62% of cases. Study of hematological parameter variations after the first, eighth, and twelfth cycles of chemotherapy showed a decrease in red blood cell count, white blood cell count, and hemoglobin levels, while platelet count remained stable. This led to the emergence of other conditions such as anemia, thrombocytopenia, or leukopenia at varying frequencies.

Keywords: Breast cancer, hematological parameters, epidemiological data, chemotherapy, risk factors, HER2.

ملخص

سرطان الثدي هو واحد من أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين النساء، سواء على المستوى الوطني أو الدولي، ويعد السبب الرئيسي للوفيات المرتبطة بالسرطان بين المرضى الإناث. هدف دراستنا هو تحديد التغيرات في المعايير الدموية التي تحدث أثناء العلاج الكيميائي ومراجعة البيانات الوبائية للمرضى الإناث المصابات بالسرطان من خلال دراسة استرجاعية أجريت في مستشفى بن زرجب. أظهرت نتائجنا أن أكثر الفئات العمرية تأثراً كانت في الفئة العمرية من 50 إلى 55 عاماً. أظهر الفحص السريري تورم الثدي الأيسر في 30 حالة والثدي الأيمن في 20 حالة. استنتجت الدراسة النسيجية أن غالبية الأورام كانت من أنواع السرطان الظاهري القنوي المتسلل بنسبة 23%. كانت درجة SBR الأكثر انتشاراً هي الدرجة II بنسبة 80%. أظهر تلويح المستقبلات الهرمون إيجابية سائدة لمستقبلات الاستروجين والبروجسترون في 56% من الحالات. كانت حالة HER2 سلبية في 62% من الحالات. أظهرت الدراسة للتغيرات في المعايير الدموية بعد الدورة الأولى والثامنة والثانية عشرة من العلاج الكيميائي انخفاضاً في عدد كريات الدم الحمراء وعدد كريات الدم البيضاء ومستويات الهيموغلوبين، في حين استقر عدد الصفائح الدموية. أدى ذلك إلى ظهور حالات أخرى مثل فقر الدم ونقص الصفائح الدموية أو نقص الكريات البيضاء بترددات متفاوتة.

الكلمات الرئيسية: سرطان الثدي، المعايير الدموية، البيانات الوبائية، العلاج الكيميائي، عوامل الخطر، HER2.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	
Dédicace	
Dédicace	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
TABLE DES MATIERES	
Listes d'abréviations	
LISTE DES FIGURES.....	
LISTE DES TABLEAUX.....	
Introduction Général	1

Chapitre I: Synthèse Bibliographique

1. Sein normal.....	3
1.1. Définition.....	3
1.2. Anatomie du sein.....	3
1.2.1. Situation.....	3
1.2.2. Configuration interne	4
1.2.3. Structure	5
1.3. Physiologie du sein.....	5
2. Sein pathologique	7
2.1. Pathologies bénignes	7
2.2. Pathologies malignes.....	7
2.2.1. Carcinome non infiltrant (<i>in situ</i>).....	8
2.2.2. Carcinome infiltrant (invasif).....	9
2.2.3. Carcinome mucineux.....	9
2.2.4. Carcinome tubuleux	10
2.2.5. Carcinome médullaire	10
2.2.6. Carcinome papillaire	10

2.3. Mécanismes cellulaires et moléculaires de la cancérogénèse mammaire....	10
2.4. Classification TNM et stade pronostique du cancer du sein.....	11
2.5. Grade histologique SBR.....	15
2.5.1. Architecture	16
2.5.2. Atypies cytonucléaires	16
2.5.3. Nombre de mitoses.....	16
2.6. Facteurs de risque.....	17
2.6.1. Âge	17
2.6.2. Sexe	17
2.6.3. Âge des premières règles	17
2.6.4. Âge à la première grossesse	17
2.6.5. Allaitement.....	17
2.6.6. Parité.....	17
2.6.7. Contraception orale	18
2.6.8. Activités physiques	18
2.7. Traitements du cancer du sein.....	18
2.7.1. Chirurgie.....	18
2.7.2. Radiothérapie	18
2.7.3. Hormonothérapie.....	19
2.7.4. Traitements ciblés	19
2.7.5. Chimiothérapie	19
2.8. Médicaments utilisés en chimiothérapie	20
2.8.1. Médicaments agissant au niveau de l'ADN	20
2.8.2. Antimétabolites	22
2.8.3. Anticancéreux agissant au niveau du fuseau mitotique	22
2.8.4. Inhibiteurs du protéasome	23
2.9. Dose efficace en chimiothérapie.....	23
3. Marqueurs sanguins hématologiques	24
3.1. Numération de la formule sanguine (FNS).....	24
3.1.1. Globules rouges (érythrocytes)	24

3.2. Facteurs de coagulation.....	27
3.2.1. Hémostase	27
4. Marqueurs hématologiques en oncologie	31
4.1. Paramètres biochimiques.....	31
4.1.1. Lactate déshydrogénase (LDH).....	31
4.1.2. Protéine C-réactive (CRP).....	31
4.2. Marqueurs tumoraux	32
4.2.1. Cancer antigène 125 (CA 125).....	32
4.2.2. Antigène carcino-embryonnaire (ACE)	32
4.2.3. Dosage de l'antigène tumoral 15-3 (CA 15-3).....	32
4.2.4. α -foeto protéine (AFP)	32
4.3. Tests de la fonction hépatique.....	33
4.3.1. Alanine aminotransférase (ALAT, GPT).....	33
4.3.2. Aspartate aminotransférase (ASAT, GOT).....	33
4.3.3. Phosphatase alcaline (PAL)	33
4.3.4. Bilirubine totale.....	34
5. Effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse.....	34
5.1. Toxicité hématologique.....	34
5.1.1. Leuconéutropénie	34
5.1.2. Lymphopénie.....	35
5.1.3. Thrombopénie	35
5.1.4. Anémie	35

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1. Matériel et méthodes	37
2. Étude histopathologique.....	37
3. Paramètres hématologique	39
3.1. Formule Numération Sanguine (FNS).....	39

Chapitre III : Résultats et Discussion

1. Description de la population étudiée.....	39
1.1. Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation	39

1.2. Age	39
1.3. Activité professionnelle.....	40
1.4. Etat civil	41
1.5. Répartition des cas selon les facteurs de risque	41
1.5.1. Régularité menstruelle.....	41
1.5.2. Age à la première grossesse	42
1.5.3. Allaitement	43
2. Etude clinique.....	44
2.1. Symptomatologie révélatrice	44
2.2. Sein touché	44
2.3. Localisation de la tumeur	45
2.4. Taille de la tumeur.....	45
2.5. Classification TNM.....	46
2.5.1. Taille tumoral T.....	46
2.5.2. Adénopathies N	47
2.5.3. Métastase M	47
2.6. Traitement chirurgical	48
2.7. Type histologique	49
2.8. Grade histopronostique SBR.....	49
3. Récepteurs hormonaux	50
4. Statut HER2.....	51
5. Paramètres hématologiques au cours de chimiothérapie	51
5.1. Taux des globules blancs	52
5.2. Taux des globules rouges	52
5.3. Nombre des Plaquettes (PLT)	53
5.4. Taux d'Hémoglobine (HB)	54
Conclusion.....	56
Les Références Bibliographiques.....	62

Listes d'abréviations

ALAT : Alanine Amino Transférase

ASAT : Aspartate Amino Transférase

CCI : Carcinome Canalaire In filtrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CIKS : Centre International de recherche sur le cancer.

CLI : Carcinome Lobulaire In filtrant

CS : Cancer du Sein

DA : Dalton

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

FNS : Numération de la Formule Sanguine

FT : Facteur Tissulaire

HB : Hémoglobine

HCT : Hématocrite

HER -2 : Humain Epidermal Growth factor Receptor-2

Ki67 : Index de prolifération mitotique

LCIS : Carcinome Lobulaire In Situ

M : présence des métas stases

MCV : Volume Corpusculaire Moyen

N : ganglions lymphatiques régionaux

OMS : Organisation Mondial de la Santé

PAL : Phosphatase Alcaline

PAM : Plaque Aréole –Mamelonnaire

PLT : Plaquettes

QIE : Quadrant Inféro-Externe

QII : Quadrant Inféro- Interne

QSE : Quadrant Supéro-Externe

QSI : Quadrant Supéro-Interne

SBR : Scarff Bloom et Richardson

T: Taille tumorale

TNM : Timor-Node-Métastase

VGM : Volume Globulaire Moyen

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Anatomie du sein	3
Figure 2 Division mamelonnaire Habituelle.	5
Figure 3 Structure de l'alvéole mammaire	7
Figure 4 Localisation de cancer du sein	8
Figure 5 Etapes de la cancérogenèse	11
Figure 6 Schéma de la cascade de la coagulation	30
Figure 7 Répartition des patientes selon l'année de l'hospitalisation.	39
Figure 8 Pourcentage de cancer du sein selon tranche d'âge	40
Figure 9 Répartition des cas de cancer du sein selon l'activité professionnelle	40
Figure 10 Répartition des patientes selon l'état civil	41
Figure 11 Répartition des cas selon régularité menstruelle.....	42
Figure 12 Répartition des patientes selon l'âge de la 1 ^{ère} grossesse.....	43
Figure 13 Répartition des patientes selon l'allaitement maternel	43
Figure 14 Répartition des patientes selon le sein touché.....	44
Figure 15 Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur	45
Figure 16 Répartition des patientes selon la taille de la tumeur.....	46
Figure 17 Répartition des patientes selon la taille tumorale T	46
Figure 18 La répartition des patientes selon les adénopathies N.....	47
Figure 19 Proportions des patientes selon Métastase M	48
Figure 20 Répartition des patientes selon le type de traitement chirurgical	48
Figure 21 Répartition des patientes selon le type histologique	49
Figure 22 Répartition des patientes selon le grade SBR.	50
Figure 23 Répartition des cas selon les récepteurs hormonaux RO et RP	50
Figure 24 Répartition des cas selon le statut HER2	51
Figure 25 Taux des globules blancs durant la première la huitième et la douzième cure de la chimiothérapie	52
Figure 26 Taux des globules rouges durant la première la huitième et la douzième cure de la chimiothérapie	53
Figure 27 Taux des plaquettes durant la première la huitième et la douzième cure de la chimiothérapie.....	54
Figure 28 Taux de l'hémoglobine	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Classification T (clinique [cT] et pathologique [pT])	12
Tableau 2 Classification N clinique (cN), telle qu'évaluée par l'examen clinique et/ou l'imagerie	13
Tableau 3 Classification N pathologique (pN).....	13
Tableau 4 Stade pronostique dit anatomique	15
Tableau 5 Les 13 facteurs de la coagulation	28
Tableau 6 Interprétation des résultats de l'évaluation du statut HER2.....	38
Tableau 7 Répartition des patientes en fonction des signes révélateurs.	44

Introduction Général



Le cancer du sein (CS) chez la femme est le premier cancer dans le monde en termes d'incidence et de mortalité (**Globocan, 2008**). Des projections s'appuyant uniquement sur les changements démographiques indiquent que le nombre total de cas de cancer dans le monde d'ici vingt ans peut s'élever à 21,4 millions et le nombre de décès à 13,2 millions environ, dont une proportion croissant dans les pays en développement (**OMS, 2010**).

En Algérie, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus mortel chez les femmes, avec une incidence de 28,6 pour 100 000 femmes, soit 4271 cas par an. Le pourcentage de décès est de 15,6 pour 100 000, ce qui représente 2197 décès par an (**Ferlay, 2008**).

Le traitement du cancer du sein repose principalement sur des traitements locorégionaux tels que la chirurgie et la radiothérapie. Parfois, ils sont complétés par d'autres traitements dits généraux tels que les thérapies antihormonales, les chimiothérapies et les traitements ciblés. La sélection des différentes approches de traitement prend en considération de multiples éléments afin de s'ajuster à chaque patiente (**Fumoleau et al., 2018**).

En plus des nombreux effets indésirables de ces traitements, la survenue des toxicités hématologiques, biochimiques ou autres sont les principales causes d'interruption des cures de chimiothérapie (**Calderon et al., 2016**). Ces toxicités peuvent limiter l'intégralité du traitement appliqué aux patients et altérer leur qualité de vie (**Niraula et al., 2014**).

L'influence exercée par les effets toxiques des anticancéreux sur les paramètres biochimiques est variable et proportionnelle au degré de toxicité (**Ali et al., 2014**). Pour cela, quelles sont les variations biochimiques et hématologiques rencontrées chez les patients cancéreux après les cures de chimiothérapie ?

L'objectif de notre travail consiste à mettre en évidence les variations du profil hématologique qui survient durant la chimiothérapie et décrire le profil épidémiologique et histopathologique des patientes atteintes de cancer du sein qui résident à Ain Temouchent à travers une étude rétrospective effectuée au niveau de l'hôpital Benzerjeb.

Ce manuscrit est reparti en trois principales sections, la première s'agit d'une synthèse bibliographique, la seconde partie décrit le matériel utilisé ainsi que les méthodes suivies pour déterminer les paramètres hématologiques et biochimiques des patientes. Quant à la dernière section, elle est consacrée aux résultats et discussion. A la fin du manuscrit une conclusion générale qui résume les résultats obtenus ainsi que les perspectives à envisager.

Chapitre I

Synthèse Bibliographique



1. Sein normal

1.1. Définition

Les mâles et les femelles ont des seins. Les seins de la femelle contiennent généralement plus de tissu glandulaire que celui du mâle (Akram et al, 2017). Le sein est un organe qui participe à l'ensemble de l'apparence corporelle de la femme. Il est d'une importance capitale en étant à la fois le symbole de la féminité et de la maternité. (Tahari, 2008). Bien qu'elles se présentent sous une grande diversité de tailles, de formes et même de couleurs, biologiquement, leur principale raison d'être demeure la même : l'allaitement du nourrisson. (Beaudry et al., 2006).

1.2. Anatomie du sein

1.2.1. Situation

Le sein est une glande exocrine, paire et lobulée, dont la morphologie varie considérablement en fonction du sexe et de la phase de la vie génitale. Son développement se produit dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antérolatérale du thorax (Housni Alaoui, 2011). Elle se divise en trois zones (figure 1) (Garbay, 1991).

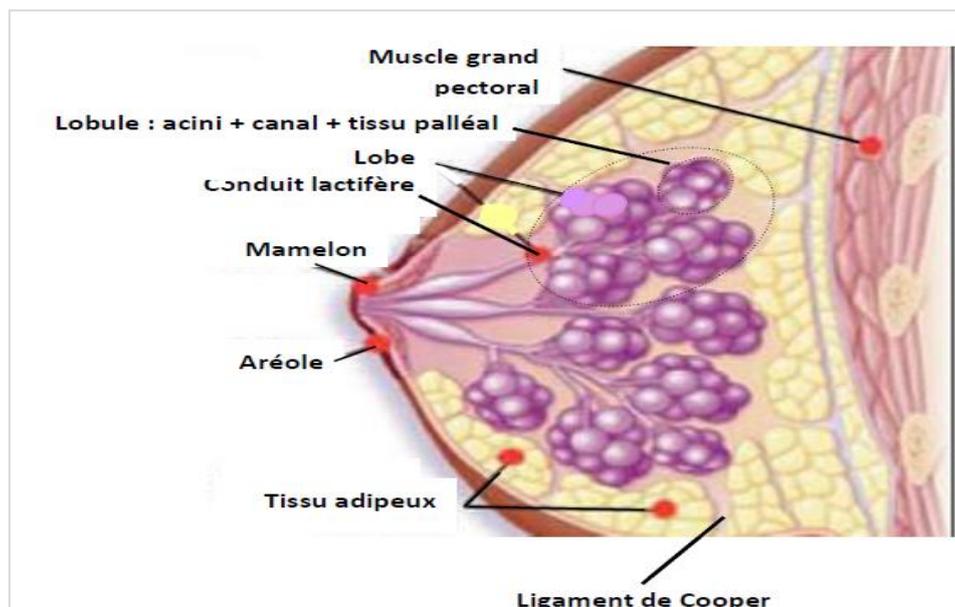


Figure 1 Anatomie du sein (Netter, 2007)

1.2.1.1. Zone périphérique

La peau est dans son ensemble lisse et souple ; glabre chez la femme et l'enfant, elle est revêtue d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme, surtout près de la ligne médiane. Elle se différencie au niveau de l'extrémité antérieure de la glande mammaire, approximativement en regard du troisième espace intercostal, pour former l'aréole et le mamelon. Sous ce plan cutané existe un pannicule adipeux plus ou moins développé (**figure 1**).

1.2.1.2. Aréole

Elle se termine par un disque assez régulier de 40 à 50 mm de diamètre qui entoure la base du mamelon (**figure 1**). Elle est doublée par le muscle de l'aréole à sa face profonde et contient des glandes sudoripares et des glandes sébacées qui se développent à sa face extérieure et forment les tubercules de Morgagni.

1.2.1.3. Mamelon

Il est situé au milieu de l'aréole et constitue une surélévation cylindrique de 10 à 12 mm de long et de 9 à 10 mm de large. Il est de couleur brunâtre comme l'aréole et a à son extrémité une série de petits orifices correspondant à la fin des canaux galactophores (**figure 1**).

1.2.2. Configuration interne

La glande mammaire chez la femme se forme dès le début de la puberté et est une masse de tissu glandulaire de couleur blanc bleuâtre, grossièrement circulaire, située à la face antérieure de la partie externe du grand pectoral. Elle possède :

- Une face postérieure sensiblement plane,
- Une face antérieure convexe, irrégulière, avec une série de crêtes plus ou moins accentuées : les crêtes fibro-glandulaires de Duret qui se fixent sur des lamelles conjonctives du tissu cellulaire sous-cutané qui forment les ligaments de Cooper (**figure 1**).
- Une taille, très variable, produisant des prolongements dont un seul est constant : le prolongement axillaire qui contourne le bord inférieur du grand pectoral et empiète plus ou moins sur les plans superficiels du creux axillaire (**Dilhuydy et al., 2001**).

1.2.3. Structure

Les seins se situent dans la partie antéro-supérieure du thorax, en avant des muscles grands pectoraux, entre la troisième et la septième côte. Il est divisé en quatre quadrants et une région centrale (**figure 2**) :

- Quadrant supéro-externe (QSE)
- Quadrant supéro-interne (QSI)
- Quadrant inféro-externe (QIE)
- Quadrant inféro-interne (QII)

Il est divisé aussi en quatre segments. Le segment II et le segment III sont séparés par la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) (**figure 2**) :

- Segment I : représenté par la partie thoracique antérieure allant de la clavicule jusqu'à au sillon sus-mammaire
- Segment II : s'étendant du sillon sus-mammaire au bord supérieur de la PAM
- Segment III : s'étendant du bord inférieur de la PAM au sillon sous-mammaire
- Segment IV : s'étendant du sillon-mammaire au bord costal.

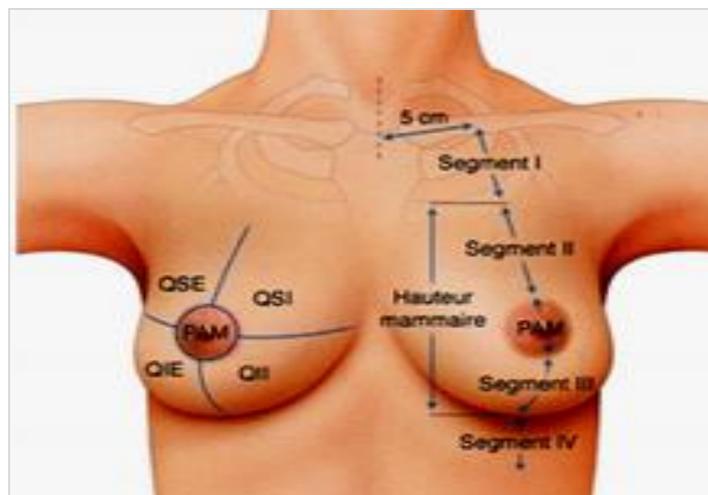


Figure 2 Division mamelonnaire Habituelle (Fitoussi, 2010).

1.3. Physiologie du sein

Les seins des femmes subissent des changements tout au long de leur vie en réponse aux hormones. Ces changements se manifestent principalement durant trois périodes : entre la naissance et la puberté, durant la puberté, et à la ménopause (Bicar, 2018).

À la puberté, les estrogènes stimulent la croissance des seins, influençant leur taille, densité et volume en lien avec le cycle menstruel. Pendant les grossesses, la glande mammaire se développe pour atteindre une capacité maximale de production de lait, et les seins augmentent de volume pendant l'allaitement. À la ménopause, les seins deviennent moins fermes et peuvent s'affaïsser en raison de la baisse hormonale et du relâchement musculaire (**Bicar, 2018**).

Les hormones jouent un rôle crucial dans ces changements. Les estrogènes, sécrétés par les ovaires, interviennent dans la croissance des seins, en particulier après les règles. La progestérone, également produite par les ovaires, complète l'action des estrogènes et est sécrétée en seconde partie du cycle menstruel. La prolactine, sécrétée par l'hypophyse, stimule la production de lait pendant la grossesse et l'allaitement. L'ocytocine, également sécrétée par l'hypophyse, provoque les contractions nécessaires à l'éjection du lait pendant l'allaitement (**Bicar, 2018**).

La production de ces hormones est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire, impliquant la GnRH, la FSH et la LH, qui contrôlent les sécrétions ovariennes d'estrogène et de progestérone. Ces processus hormonaux sont essentiels pour distinguer les changements normaux des seins des anomalies pathologiques comme le cancer (**Bicar, 2018**).

Le lait est produit dans les lobules mammaires. Le système galactophorique évacue ensuite le lait jusqu'au mamelon. Tous les lobules mammaires sont composés d'un groupe d'acini. La membrane basale de chaque acinus est entourée de cellules myoépithéliales et épithéliales, encore appelées lumbales, car elles sont exposées à la lumière des acini. Les cellules lumbales sont responsables de la production de lait (**Macgrogan, 2016**).

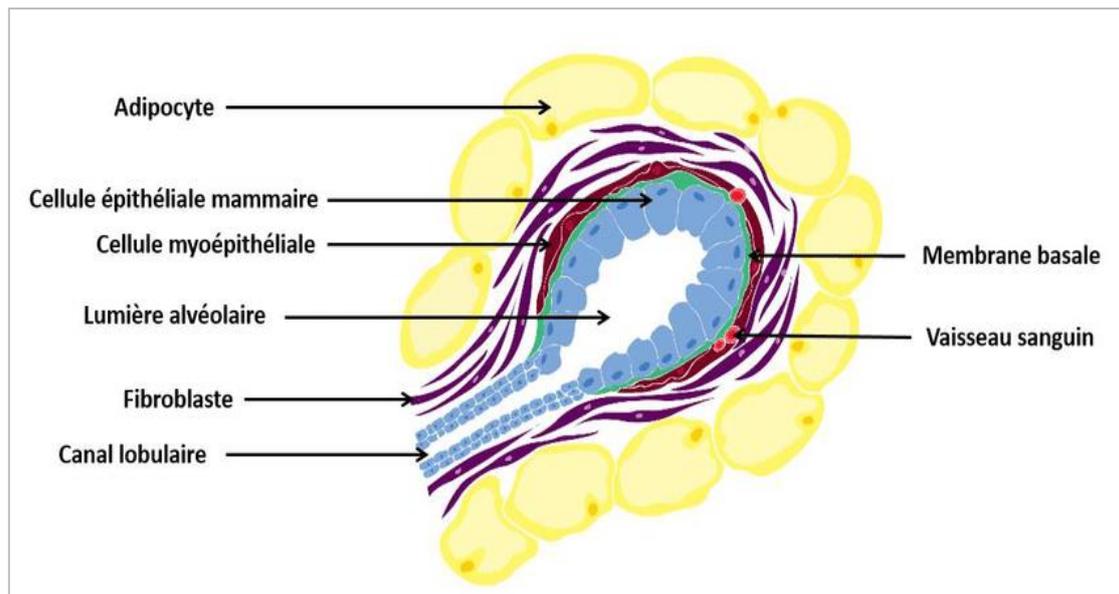


Figure 3 Structure de l'alvéole mammaire (Delouis et Riched, 1991).

2. Sein pathologique

2.1. Pathologies bénignes

Les tumeurs bénignes présentent des lignes bien marquées. Elles se développent lentement et demeurent confinées dans le tissu ou l'organe où elles ont émergé. Elles ne provoquent pas de métastases ailleurs dans le corps. Les tumeurs bénignes sont constituées de cellules semblables à celles du tissu en question. Il est dit qu'elles sont très distinctes. Le fibroadénome est la tumeur bénigne la plus fréquemment présente dans le sein. D'autres maladies bénignes du sein comprennent les kystes, les modifications fibrokystiques, l'hyperplasie, l'écoulement du mamelon et la gynécomastie (Guray et al., 2006).

2.2. Pathologies malignes

Le terme unique, cancer du sein, englobe une multitude de maladies cancéreuses touchant cet organe. On peut observer une grande variabilité dans les caractéristiques histologiques des tumeurs et leur potentiel d'évolution (Henaoui, 2015).

Une classification officielle des cancers du sein a été établie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en se basant exclusivement sur des critères morphologiques, mais elle a ensuite été modifiée et inclut désormais des paramètres immuno-histochimiques (Tan et Ellis, 2013).

La classification consensuelle actuelle du centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 4^{ème} édition 2012) comprend environ 20 types de tumeurs majeures et 18 sous-types mineurs. Seulement 13 % des cancers du sein sont des carcinomes canauxaires *in situ*, ce qui en fait le type le plus fréquent. Par contre, le carcinome invasif non spécifique est le plus fréquent (70 % à 80 %), avec 55 % de carcinomes canauxaires invasifs et 5 % à 15 % de carcinomes lobulaires invasifs (Sinna et Kreipeb, 2013). En règle générale, le type histologique n'est pas le standard utilisé en pratique, bien que certains types histologiques soient considérés comme mauvais pronostics, comme le carcinome lobulaire, le carcinome mucineux (carcinome colloïde) et le carcinome méridional.

2.2.1.Carcinome non infiltrant (*in situ*)

Il représente 15 à 20 % des cas de cancer du sein. Ce sont des cellules qui prolifèrent de manière maligne dans le système lobulaire canalaire (figure 3), plutôt que à travers la membrane basale. (Tavassoli et Devilee, 2003).

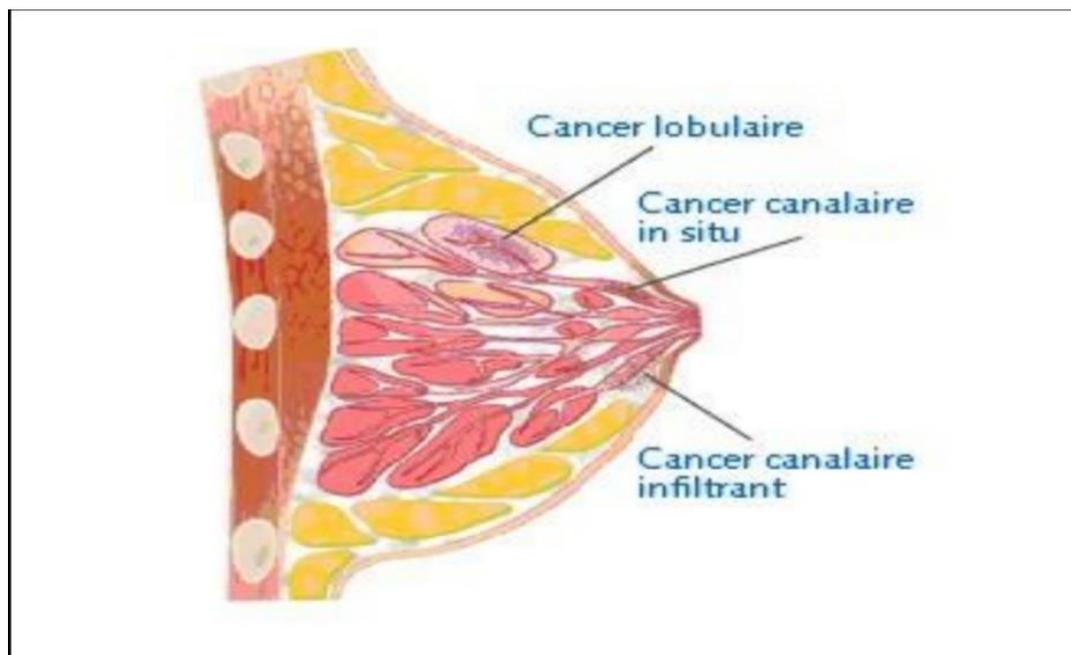


Figure 4 Localisation de cancer du sein (Gaceb et al., 2017).

2.2.1.1.Carcinome canalaire *in situ* (CCIS)

Parmi les carcinomes *in situ*, il représente plus de 70 % (Gannon et al., 2013) et entre 15 et 20% des cancers du sein (Baldi et Bard, 2008). Il se manifeste fréquemment par des micro calcifications sur les mammographies. La diffusion se concentre sur les canaux de petite, moyenne et grande taille (figure 3) (Gannon et al., 2013).

2.2.1.2. Carcinome lobulaire *in situ* (LCIS)

Il s'agit d'une affection rare qui se produit dans 10 % à 15 % des cas de forme *in situ*, et 0,5% des cas de cancer du sein (**figure 3**). Il n'y a aucune traduction médicale ou radiologique. Très propre et souvent découvert par hasard. En général, elle peut être multifocale, voire bilatérale (**Baldi et Bard, 2008**).

2.2.2. Carcinome infiltrant (invasif)

Lorsque les cellules cancéreuses traversent la membrane basale et envahissent le tissu conjonctif de soutien, les carcinomes deviennent infiltrants. Elles se rapprochent alors des vaisseaux sanguins et lymphatiques, ce qui peut entraîner une éventuelle diffusion métastatique (**Matray et al, 2018**).

2.2.2.1. Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

C'est le type le plus courant, il constitue 70% des carcinomes infiltrants de la mammographie.

La bilatéralité est observée dans 5 à 8% des cas de cancers. À l'échelle microscopique, il s'agit d'un ensemble de tumeurs morphologiquement différentes. La tumeur peut présenter différentes formes architecturales telles que des canaux, des cordons, des travées, une structure solide ou syncytiale (**Sigal-Zafrani et al., 2007 ; Benfoula, 2012**).

2.2.2.2. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Les carcinomes lobulaires invasifs (CLI) sont causés par les lobules de la glande mammaire et représentent jusqu'à 15% de tous les cas de cancer du sein. L'indice de prolifération est faible, ce qui indique une expression élevée du récepteur RE et une amplification rare de HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) (**Desmedt et al., 2017**).

2.2.3. Carcinome mucineux

Constitue 2,4 % de tous les cancers du sein infiltrants, où les cellules cancéreuses produisent du mucus (**Chiquette et al., 2014**).

2.2.4.Carcinome tubuleux

Est responsable de 1,5% de tous les cancers du sein infiltrants, avec une forme de tubules et de petites structures glandulaires (**Chiquette et al., 2014**).

2.2.5.Carcinome médullaire

Représente 1,2% de tous les cancers du sein infiltrants. Il est limité et composé de cellules peu différenciées dans un stroma peu abondant (**Chiquette et al., 2014**).

2.2.6. Carcinome papillaire

Est une forme de cancer du sein infiltrant qui représente 1,0% de tous les cancers du sein. Il s'agit d'un groupe hétérogène (**Chiquette et al., 2014**).

2.3.Mécanismes cellulaires et moléculaires de la cancérogénèse mammaire

Le processus évolutif de la cancérogènes mammaires implique que des cellules normales subissent des modifications génétiques qui les distinguent du tissu environnant, les rendant ainsi autonomes par rapport aux signaux de régulation de l'homéostasie tissulaire (**Vargo et al., 2007**).

Ce phénomène se fait en 4 étapes :

2.3.1.Etape initiale

Une modification génique suivie d'une prolifération anarchique des cellules, ce qui entraînera une augmentation tissulaire connue sous le nom d'hyperplasie (**figure 5**) (**Nait Behloul, 2018**).

2.3.2.Promotion

La phase intermédiaire se produit lorsque les cellules initiées continuent à se multiplier de manière anarchique, ce qui conduit à la formation du carcinome *in situ* (**figure 5**). Pendant cette étape, les cellules vont accumuler des modifications génétiques et développer ainsi de nouvelles caractéristiques biologiques, ce qui entraîne une agressivité accrue de la tumeur (**Nait Behloul, 2018**).

2.3.3.Dissémination

Le processus actif des cellules tumorales consiste à rompre la membrane basale et à envahir le tissu palléal (**figure 5**). Elles ont la capacité de réorganiser leur environnement micro et de favoriser la formation de tumeurs (**Nait Behloul, 2018**).

2.3.4.Métastase

Les cellules quittent le sein afin de se développer dans d'autres organes (**figure 5**) (**Nait Behloul, 2018**).

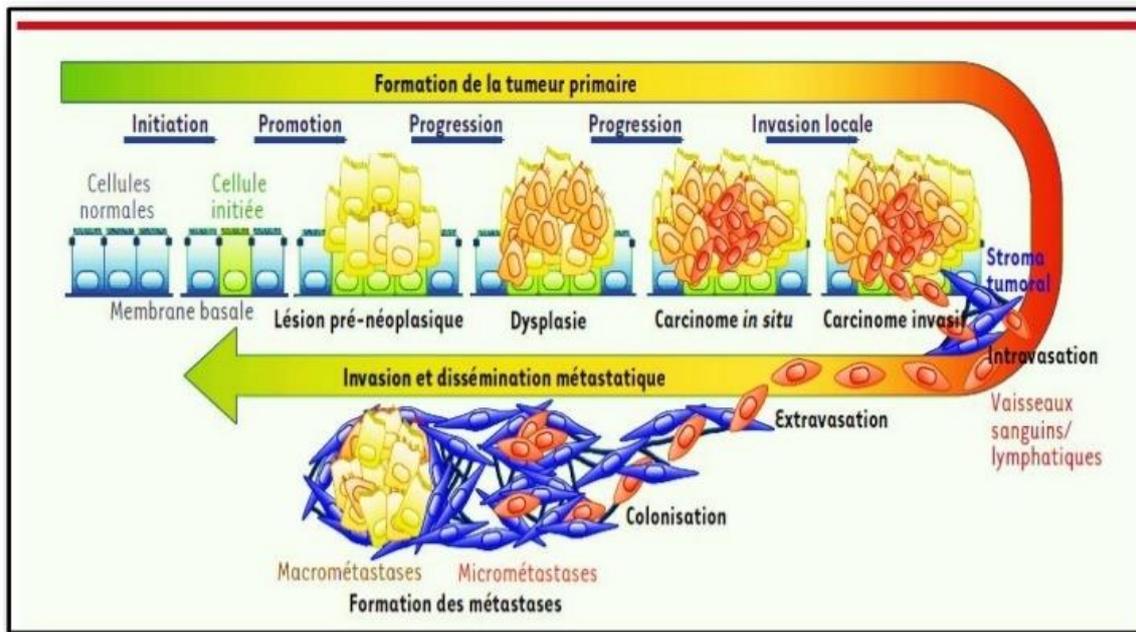


Figure 5 Etapes de la cancérogenèse (**Moyret-Lalle et al., 2016**).

2.4.Classification TNM et stade pronostique du cancer du sein

La classification TNM, la plus fréquemment utilisée, repose sur trois critères : T pour la taille et l'infiltration de la tumeur, allant de Tx (tumeur non évaluable) à T4 ; N pour le degré d'envahissement des ganglions lymphatiques, allant de Nx (envahissement des ganglions non évaluable) à N3 ; et M pour la présence ou non de métastases à distance, avec Mx (renseignements insuffisants pour classer les métastases), M0 (absence de métastases) ou M1 (présence de métastases).

Tableau 1 Classification T (clinique [cT] et pathologique [pT]) (**Lacroix-Triki et Penault-Llorca, 2017**).

Catégorie	Critères
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
T1	Tumeur ≤ 20 mm
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)
T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)
T4b	Ulcération ou oedème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire T4a + T4b
T4c	Carcinome (sein) inflammatoire (oedème/érythème $\geq 1/3$ du sein)
T4d	

Tableau 2 Classification N clinique (cN), telle qu'évaluée par l'examen clinique et/ou l'imagerie (**Lacroix-Triki et Penault-Llorca, 2017**).

Catégorie	Critères
cNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure)
cN0	Absence de métastase ganglionnaire
cN1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN1mi	Micrométastase (< 0,2 mm et ≤ 2 mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein]
cN2	
cN2a	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN2b	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN3	
cN3a	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux
cN3b	Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire
cN3c	Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Tableau 3 Classification N pathologique (pN) (**Lacroix-Triki et Penault-Llorca, 2017**)

Catégorie	Critères
pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
pN0(i+)	Cellules tumorales isolées (≤ 0,2 mm)
pN0(mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
pN1	
pN1mi	Micrométastase (≈ 200 cellules soit > 0,2 mm et ≤ 2 mm)

pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN1b	Métastase > 0, 2 mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes
pN1c	Association de pN1a et pN1b
pN2	
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique
pN3	
pN3a	Métastases dans ≥ 10 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III)
pN3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

La combinaison TNM indique le stade. Plusieurs stades sont définis dans le cancer du sein (tableau 4).

Le stade 0 correspond au cancer in situ. La tumeur reste localisée dans le canal où elle a pris naissance, sans dépasser la membrane basale, et elle est non infiltrante.

Au stade I, la tumeur mesure 2 cm ou moins, sans atteinte ganglionnaire ni métastases à distance.

Le stade II comprend deux types de tumeurs :

- Tumeur de 5 cm ou moins avec envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou atteinte des ganglions sentinelles mammaires internes, sans métastases.
- Tumeur de plus de 2 cm, sans atteinte ganglionnaire ni métastases.

Les stades IIA et IIB sont des sous-catégories de ce stade.

Le stade III englobe :

- Toute tumeur, sans métastases, avec au moins 4 ganglions axillaires atteints ou envahissement mammaire interne clinique, ou atteinte des ganglions sous-claviculaires ou sus-claviculaires homolatéraux.
- Tumeur avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau, ou tumeur inflammatoire.
- Tumeur de plus de 5 cm avec envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou atteinte des ganglions sentinelles mammaires internes.

Les stades IIIA, IIIB, et IIIC sont des sous-catégories de ce stade.

Le stade IV correspond au cancer métastatique. Indépendamment de la taille de la tumeur et du degré d'envahissement ganglionnaire, la présence de métastases à distance classe le cancer en stade IV.

Tableau 4 Stade pronostique dit anatomique (**Lacroix-Triki et Penault-Llorca, 2017**)

T	N	M	Stade pronostique "anatomique"
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0-1	N1mi	M0	IB
T0-1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIIB
T2	N1	M0	
T3	N0	M0	IIIA
T0-3	N2	M0	
T3	N1	M0	IIIB
T4	N0-2	M0	
Tout T	N3	M0	IIIC
Tout T	Tout N	M1	IV

2.5. Grade histologique SBR

Il est maintenant largement reconnu que le grade histologique joue un rôle essentiel dans les cancers infiltrants. La classification histologique la plus couramment utilisée est le grade de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) (**Bloom et Richardson, 1957**), révisée par le groupe de Nottingham (**Amat et al., 2002**) et adoptée par l'European Community Working Group for

Breast Pathology. Le grade SBR implique l'évaluation de trois paramètres morphologiques : l'architecture, l'atypies cytonucléaires et le nombre de mitoses.

2.5.1.Architecture

Si la tumeur comprend que des tubes : le critère est coté en 1,

Si la tumeur est partiellement tubulaire : le critère est coté en 2

Si la tumeur ne comprend aucun tube : le critère est coté en 3

2.5.2.Atypies cytonucléaires

Si les noyaux sont réguliers monomorphes : le critère est coté en 1

Si les noyaux sont modérément atypiques : le critère est coté en 2

Si les noyaux sont pléomorphes avec atypies marquées : le critère est coté en 3

2.5.3.Nombre de mitoses

Le nombre de mitoses est recherché sur 20 champs au fort grossissement en périphérie de la tumeur. Le nombre de mitose le plus important par grand champ est retenu.

Si le nombre est de 1 ou 0 : le critère est coté en 1

Si le nombre est de 2 : le critère est coté en 2

Si le nombre est de 3 ou plus : le critère est coté en 3

L'addition des trois critères permet de réaliser le grade :

Grade I : 3, 4, 5

Grade II : 6,7

Grade III : 8,9

Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire (**Baillet, 2015**).

2.6.Facteurs de risque

2.6.1.Âge

L'âge est perçu comme le principal élément de risque. En effet, le taux de cancer du sein augmente avec l'âge en double tous les dix ans jusqu'à la ménopause. À la suite de la ménopause, la croissance est plus lente (**Cheng et al., 2000**).

2.6.2.Sexe

Le cancer du sein se produit presque exclusivement chez les femmes, mais peut également affecter les hommes dans environ 1% des situations (**Chenh et al., 2000**).

2.6.3.Âge des premières règles

Il a été démontré par de nombreuses recherches que la première menstruation avant l'âge de 12 ans accroît le risque de cancer du sein. Cette association repose sur une exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui se produit pendant la période d'activité des ovaires (**Nkondijock et al., 2005**).

2.6.4.Âge à la première grossesse

Selon la littérature, il est établi que l'âge pendant la première grossesse joue un rôle crucial dans la formation du cancer du sein. Ce risque augmente lorsque la première grossesse survient après l'âge de 30 ans (**Omar, 2010**).

2.6.5.Allaitement

L'allaitement prolongé est lié à une diminution du risque de cancer invasif. La majorité des études épidémiologiques menées dans cette optique ont mis en évidence une corrélation inverse entre la durée d'allaitement et le risque de cancer du sein. Toutes les publications ne sont pas en accord ; et de nombreuses publications ne mentionnent aucun facteur protecteur lié à l'allaitement ni à sa durée (**ACS, 2012**).

2.6.6.Parité

Le nombre d'enfants semble également jouer un rôle de protection. Cette protection serait renforcée avec le nombre de grossesses à terme, et surtout, plus l'âge de la grossesse est précoce, plus la protection est élevée (**Omar, 2010**).

2.6.7. Contraception orale

Le risque de CS est augmenté d'environ 25% avec la contraception oestro-progestative. L'augmentation du risque diminue dès l'arrêt de la consommation, ce qui signifie qu'aucune augmentation significative du risque n'est observée 10 ans après l'arrêt de l'utilisation (ACS, 2012).

2.6.8. Activités physiques

Une activité physique régulière pratiquée à un jeune âge pourrait diminuer le risque de développer un cancer du sein (Boetes et al., 2004).

2.7. Traitements du cancer du sein

Pour traiter un cancer du sein, on fait essentiellement appel à des traitements locorégionaux (chirurgie et radiothérapie). D'autres traitements dits généraux viennent parfois les compléter ; ce sont les thérapeutiques antihormonales, les chimiothérapies et les traitements ciblés. Le choix des différentes méthodes de traitement tient compte de nombreux facteurs pour s'adapter à chaque patiente (Fumoleau et al., 2018).

2.7.1. Chirurgie

Elle peut être radicale, et consiste alors en une mastectomie (l'ablation du sein), le plus souvent associée à une reconstruction mammaire pouvant se faire en un ou deux temps. Elle peut être conservatrice. Il s'agit alors d'une tumorectomie. Le curage axillaire s'associe à l'une comme à l'autre. La chirurgie trouve également son indication en cas de métastases, notamment osseuse ou médullaire (Housni-Alaoui, 2011).

2.7.2. Radiothérapie

La radiothérapie est faite généralement après la chirurgie pour détruire d'éventuelles cellules tumorales résiduelles et pour diminuer le risque de récurrence locale. C'est un traitement locorégional, c'est-à-dire que l'on traite la zone où est ou était situé le cancer. Il nécessite plusieurs séances (classiquement 5 jours sur 7 pendant 6 à 7 semaines). Des rayons à haute énergie sont utilisés pour détruire les cellules tumorales et les empêcher de se multiplier (Fumoleau et al., 2018).

2.7.3. Hormonothérapie

Elle est indiquée si le cancer du sein est hormono-dépendant, c'est-à-dire que les cellules tumorales sont stimulées par les œstrogènes. Cette action est vérifiée par l'analyse histochimique des cellules cancéreuses de la tumeur, qui révèle des récepteurs hormonaux **(Fumoleau et al, 2018)**.

Elle peut consister en :

- Une castration chirurgicale, radiothérapique ou médicale par les analogues de la LH-RH.
- Une administration d'anti-œstrogènes (Tamoxifène) qui entrent en compétition avec les œstrogènes sur les sites récepteurs. Ils sont principalement indiqués chez les femmes non ménopausées.
- Un emploi d'anti-aromatases qui inhibent l'action de l'aromatase, principalement indiqué chez les patientes ménopausées **(Housni-Alaoui, 2011)**.

2.7.4. Traitements ciblés

Certains cancers du sein (1 sur 5 environ) sont plus agressifs, car les cellules de la tumeur ont à leur surface des récepteurs HER2. Ceux-ci agissent comme des interrupteurs régulant le caractère harmonieux de la croissance et de la division cellulaire. Nous disposons aujourd'hui de traitements ciblés sur ce récepteur HER2 (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, lapatinib, ...), qui sont capables de bloquer les récepteurs HER2. Ces traitements sont le plus souvent associés à une chimiothérapie conventionnelle et ont permis d'améliorer de façon importante le pronostic de ces formes de cancer **(Fumoleau et al., 2018)**.

2.7.5. Chimiothérapie

Elle peut être proposée aux malades, en complément des autres traitements, pour réduire les risques de rechute et améliorer la survie. Plusieurs médicaments sont en général associés pour augmenter l'efficacité du traitement, selon des protocoles de prescription rigoureux et validés.

Grâce à la recherche pharmaceutique, d'autres produits apparaissent et font aussitôt l'objet d'études cliniques. Les progrès sont ainsi permanents, sans pour autant être toujours spectaculaires d'une année sur l'autre. La chimiothérapie est souvent administrée en injections. Une forme orale peut être prescrite.

La durée de la chimiothérapie varie en fonction de son but, mais généralement, elle dure de 3 à 6 mois. S'il s'agit d'une chimiothérapie adjuvante (utilisée pour compléter d'autres traitements anticancéreux) ou né-adjuvante (utilisée pour réduire la taille de la tumeur avant chirurgie), les durées seront courtes mais s'il s'agit d'une chimiothérapie utilisée en cas de métastase, la durée peut-être extrêmement longue et il faudra à ce moment-là contrôler la tolérance du patient en faisant des examens cliniques et sanguins. En générale, 4 à 6 cures espacées d'une vingtaine de jours sont mises en place (les 20 jours servant à contrôler l'état général de la patiente avec des examens sanguins, cliniques, radiologiques si nécessaire) mais si la patiente ressent énormément d'effets indésirables, le médecin peut être amené à recalculer le bénéfice-risque du traitement, changer le traitement, ou interrompre un protocole **(Bicar, 2018)**.

Le but de la chimiothérapie est de détruire des cellules cancéreuses encore présentes localement ou qui auraient pu essaimer **(Fumoleau et al., 2018)**.

2.8.Médicaments utilisés en chimiothérapie

En dehors de l'hormonothérapie et de l'immunothérapie qui sont deux grandes catégories de médicaments pouvant être utilisée contre le cancer du sein, la chimiothérapie est également indiquée dans ce cancer et comporte plusieurs familles de médicaments cytotoxiques. Chaque famille a un mode d'action différent au niveau du cycle cellulaire **(Bicar, 2018)**.

2.8.1.Médicaments agissant au niveau de l'ADN

2.8.1.1.Agents alkylants

Ce sont des médicaments qui ont une grande réactivité chimique qui, en établissant des liaisons covalentes avec l'ADN, inhibent la synthèse des protéines et donc perturbent la division cellulaire. Cette classe de médicament provoque particulièrement des effets gastro-intestinaux mais sont également myélosuppresseurs **(Bicar, 2018 ; Fumoleau et al., 2018)**.

2.8.1.1.1.Moutardes à l'azote

C'est le cyclophosphamide le plus fréquemment utilisé, sa principale action est de former des « ponts » en agissant au niveau de l'ADN, ce qui a pour résultat, d'inhiber la réplication et la transcription de l'ADN. Néanmoins, Il doit être tout d'abord activé pour agir. Pour cela, il subit une métabolisation hépatique et donne un produit inactif qui est l'acroléine et un dérivé actif qui porte le pouvoir alkylants **(Bicar, 2018)**.

2.8.1.1.2.Endoxan

Est le principal représentant de cette classe de médicament. Il peut être administré par voie orale ou par voie intraveineuse. Des nausées et des vomissements sont fréquemment rencontrés dans cette classe de médicament (**Bicar, 2018**).

2.8.1.1.3.Nitroso-urées

Ce sont des médicaments dont le mécanisme d'action n'a pas été encore mis en évidence. La seule chose que nous savons, c'est qu'ils sont dégradés en produits alkylants et agissent de la même manière que les alkylants.

2.8.1.1.4.Platines

Le mode d'action de cette classe de médicament est là-même que les autres agents alkylants. Elle établit des liaisons avec l'ADN en formant des ponts qui provoquent une inhibition de la synthèse de l'ADN et donc des protéines (due elle-même à une inhibition de la synthèse de l'ARN) (**Bicar, 2018**).

2.8.1.2.Antibiotiques à activité cytotoxique

2.8.1.2.1.Anthracyclines ou anti-topoisomérase II

Il s'agit d'une classe de médicament regroupant des antibiotiques qui ont aussi des effets anticancéreux. Le mécanisme anticancéreux est peu connu mais ce que nous savons de leurs modes d'action, c'est que ce sont des produits qui s'intercalent au niveau des brins de l'ADN et bloquent ainsi la transcription. Ils inhibent également les topoisomérases II qui sont des enzymes topologiques qui contrôlent l'aspect de l'ADN (**Bicar, 2018 ; Fumoleau et al., 2018**).

2.8.1.2.2.Anti-topoisomérases I

Ce ne sont pas des anthracyclines et encore moins des antibiotiques. Ils sont essentiellement indiqués dans les cancers colorectaux. Ils sont obtenus à partir de la camptotécine. L'activité cytotoxique est obtenue par inhibition de la topoisomérase I. Cette classe est représentée par l'irinotécan (campto) et le topotécan (hycamtin) (**Bicar, 2018**).

2.8.1.2.3. Bléomycine

Il s'agit là-aussi d'un antibiotique qui possède des propriétés cytotoxiques. Cependant, son mécanisme d'action n'est pas encore mis en évidence, il s'agirait probablement d'une rupture au niveau de l'ADN. C'est un agent scindant (**Bicar, 2018**).

2.8.2. Antimétabolites

Ils inhibent la synthèse de l'ADN en inhibant la synthèse des acides nucléiques (**Quaranta et al., 2017 ; Bicar, 2018**).

2.8.2.1. Antifoliques

Le principal représentant de cette famille est le méthotrexate, c'est un anticancéreux très souvent utilisé en chimiothérapie. Il s'agit d'un inhibiteur de la synthèse de l'ADN. En effet, l'acide folique est indispensable pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques et donc pour la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate est un anti-folique et inhibe la dihydrofolate réductase qui est chargée de transformer l'acide folique en tétrahydrofolate, coenzyme pour la synthèse des nucléotides. Ainsi, il y aura moins de tétrahydrofolate et donc la synthèse de l'ADN ne se fera plus (**Bicar, 2018**).

2.8.2.2.5-FU ou antipyrimidique

L'uracile a plusieurs rôles : il participe à la synthèse de l'ADN car c'est le précurseur de la thymine qui est une base de l'ADN ; il joue aussi un rôle dans la synthèse des protéines. En effet, le 5-FU, inhibe la transformation de l'uracile en thymine qui participe à la synthèse de l'ADN, ainsi l'ADN n'est plus synthétisé. Deuxièmement, il s'incorpore dans l'ARN après phosphorylation et empêchent et donc la synthèse des protéines puisque qu'il induit une erreur de lecture (**Bicar, 2018 ; Fumoleau et al., 2018**).

2.8.2.3. Antipuriques

Cette classe de médicament regroupe un grand nombre de produits ayant tous une activité antimétabolite. Par exemple, la cytarabine, est une molécule qui agit au niveau de la phase S du cycle cellulaire (**Bicar, 2018**).

2.8.3. Anticancéreux agissant au niveau du fuseau mitotique

2.8.3.1. Poisons du fuseau

Ce sont des molécules qui vont inhiber la polymérisation des tubulines en microtubule mais qui vont également dépolymériser des microtubules. Ainsi, la mitose est bloquée en phase de métaphase (**Kaur et al., 2014 ; Bicar, 2018 ; Fumoleau et al., 2018**).

2.8.3.2. Stabilisants du fuseau

Ce sont des molécules qui vont inhiber la dépolymérisation des microtubules en tubuline. Ainsi, ces molécules agissent en phase d'anaphase. Par exemple le taxotère (docetaxel) est une molécule qui inhibe la dépolymérisation et désorganise les microtubules, donc la mitose se trouve aussi perturbé (**Bicar, 2018**).

2.8.4. Inhibiteurs du protéasome

Un exemple de cette classe de médicament est le bortézomib (velcade) dont l'action anticancéreuse passe par l'inhibition du protéasome. En effet, celui-ci est un complexe qui joue un rôle dans le renouvellement des protéines. L'inhibition de ce complexe empêche ce renouvellement et perturbe l'homéostasie en provoquant la mort de la cellule cancéreuse (**Bicar, 2018**).

2.9. Dose efficace en chimiothérapie

La dose optimale en chimiothérapie est une dose qui maximise les chances d'avoir le plus fort effet thérapeutique et dans le même temps réduit les risques majeurs de toxicité. La dose recommandée de médicaments cytotoxiques est donc déterminée en accord avec ces deux critères (**Chatelut et al., 2003**). Cela est d'autant plus important qu'une toxicité prolongée provoquant un ajournement temporaire du traitement peut diminuer l'efficacité des traitements anti cancéreux. En effet, conformément au concept de dose-intensité rapporté pour les cancers sensibles aux médicaments, retarder le traitement peut conduire à une réduction de la probabilité de rémission (**Carrez, 2018**). Or le problème est que, comme le démontre la majorité des modélisations pour les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des chimiothérapies, la réponse aux tumeurs est habituellement observée aux plus hauts niveaux de doses, à savoir à des doses proches ou égales aux doses maximales tolérées. Ceci explique le phénomène dose-toxicité si souvent évoqué avec les chimiothérapies. Plus la quantité de produit administrée est importante, plus le risque de toxicité sur les tissus sera élevé. Il existe ainsi une limitation à l'emploi des très fortes doses, pourtant si cruciales pour le succès des chimiothérapies à visée curative, qui est la toxicité des produits employés pendant la chimiothérapie vis-à-vis des cellules non cancéreuses (**Lau et al., 2004 ; Kasper et**

Harrison, 2005); ce d'autant qu'elles sont très rarement utilisées seules, mais plutôt utilisées en association avec d'autres molécules chimiothérapeutiques (polychimiothérapie) ou/et avec des thérapies ciblées, ce qui augmente encore le risque d'interaction médicamenteuses pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques et rend leur utilisation peu simple (**Carrez, 2018**).

3. Marqueurs sanguins hématologiques

L'hématologie se concentre sur l'analyse du sang et des organes hématopoïétiques, incluant le diagnostic et le traitement des maladies sanguines, de la moelle osseuse et de l'immunologie, de l'hémostase et du système vasculaire. Ces marqueurs sont employés fréquemment pour le diagnostic et le traitement des affections (**Washington et Hoosier, 2012**). De plus, l'hématologie se concentre sur l'analyse de la structure et de la physiologie du sang (**Etim et al., 2013**).

3.1. Numération de la formule sanguine (FNS)

3.1.1. Globules rouges (érythrocytes)

Les globules rouges sont des cellules dont le noyau a disparu, ils se présentent sous la forme d'un disque biconcave, avec un diamètre de 7 microns et une épaisseur de 2 microns. Les globules rouges ont une caractéristique importante, à savoir leur capacité à se déformer pour passer à l'intérieur des capillaires, avec une capacité de passage de 1 à 2 microns. Ils ont pour fonction de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus et le gaz carbonique des tissus vers les poumons (**Vander, 2001**).

La chimiothérapie, ainsi que la radiothérapie peuvent modifier la capacité de la moelle osseuse à produire des globules rouges. Lorsque le nombre de globules rouges en circulation dans le sang est trop faible, le corps ne reçoit plus assez d'oxygène. Si le corps est dépourvu d'oxygène, des symptômes comme la fatigue, des vertiges et une difficulté à respirer peuvent survenir (**CHUV, 2019**).

3.1.1.1. Hémoglobine (HB)

L'hémoglobine (HB), principal pigment du sang, qui transporte l'oxygène, est présente chez de nombreux animaux. La majorité des globules rouges sont constitués d'hémoglobine. La protéine (globine) et le pigment (hème) sont les éléments qui donnent la couleur rouge au sang. Son objectif est de fixer le fer qui transporte l'oxygène des poumons vers les cellules (**Christine, 2015**).

Pendant la chimiothérapie, une diminution de l'hémoglobine (ou anémie) est plus rare. Elle peut survenir à distance du traitement. Cette anémie peut être responsable de pâleur, de fatigue, voire plus rarement de difficultés à respirer ou d'étourdissements. L'anémie nécessite une transfusion de globules rouges si elle est mal supportée (LCC, 2024).

3.1.1.2.Hématocrite (HCT)

L'hématocrite correspond au pourcentage du volume sanguin total exprimé en cellules sanguines. L'hématocrite est constitué en grande partie par le volume relatif des globules rouges. Le calcul du volume corpusculaire moyen (MCV) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) dépend de cette mesure. Le calculé le pourcentage d'hématocrite est réalisé en fonction du volume de sphère/volume sanguin total x 100. Son taux physiologique varie entre 37 et 45 % (Brakch et Dagmar, 2011).

3.1.1.3.Volume globulaire moyen (VGM/MCV)

Le calcul consiste à déterminer la taille moyenne des volumes de tous les globules rouges en divisant l'hématocrite par le nombre de globules rouges. Ces tailles peuvent fluctuer (anisocytose) (Pavic et Gerome, 2013).

3.1.1.4.Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)

Un indice globulaire appelé CCMH représente la concentration moyenne en hémoglobine par hématie (hémoglobine/hématocrite). Les concentrations habituelles varient de 31 à 35 g/dl (Brakch et Dagmar, 2011).

3.1.2.Globules blancs (leucocytes)

Il s'agit de cellules plus grandes que les globules rouges, mesurant entre 7 et 15 microns. Les pseudopodes sont des cellules très mobiles en raison des caractéristiques de leur cytoplasme qui permet d'émettre des prolongements. Ces mouvements sont appelés amiboïdes et il y a diverses formes de leucocytes.

Les médicaments de chimiothérapie ont souvent des effets indésirables sur le sang et la moelle osseuse. Ils peuvent entraîner une baisse du nombre de globules blancs (leucopénie), en particulier des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) ou des lymphocytes (lymphopénie). Cette baisse entraîne un risque accru d'infection car les moyens de défense du corps sont réduits (INC, 2023).

3.1.2.1.Mononucléaires

3.1.2.1.1.Monocytes

Représentant 4 à 8 % des leucocytes, se distinguent par leur cytoplasme abondant de couleur gris-bleu et leur noyau violet souvent en forme de haricot. Leur nombre augmente lors des infections chroniques, telles que la tuberculose (**Elaine, 2008**).

3.1.2.1.2.Lymphocytes

Représentant 20 à 45 % des leucocytes, se démarquent par leur cytoplasme bleu pâle formant un mince anneau autour du noyau, dont la forme est généralement sphérique ou légèrement échancrée et de couleur violet (**Elaine, 2008**).

3.1.2.2.Polynucléaires

3.1.2.2.1.Neutrophiles

Représentant 40 à 70 % des leucocytes, se distinguent par leur cytoplasme rose pâle contenant de fines granulations difficilement visibles. Le noyau violet est composé de trois à sept lobes reliés par des minces brins de nucléoplasme (**Elaine, 2008**).

3.1.2.2.2.Éosinophiles

Représentant 1 à 4 % des leucocytes, se distinguent par leurs grosses granulations cytoplasmiques de couleur rouge. Leur noyau est soit bilobé, soit en forme de huit, se colorant en violet (**Elaine, 2008**).

3.1.2.2.3.Basophiles

Représentant 0 à 1 % des globules blancs, se caractérisent par leur cytoplasme bleu-violet. Leur noyau adopte souvent une forme de U ou de S, se colorant en bleu foncé (**Elaine, 2008**).

3.1.2.3.Plaquettes (thrombocytes)

Les plaquettes, également appelées thrombocytes, ne sont pas des cellules à proprement parler, mais des fragments de méga-caryocytes, des cellules multinucléées uniques. Ces méga-caryocytes se fragmentent en milliers de particules nucléées, séparées des liquides environnants par une membrane plasmique.

Les plaquettes se présentent sous forme de petits corpuscules irréguliers, foncés, dispersés parmi les autres éléments figurés du sang. En général, leur numération se situe entre 250 et

500×10^9 par litre de sang. Après la rupture d'un vaisseau sanguin, les plaquettes jouent un rôle essentiel dans le processus de coagulation sanguine. Leur durée de vie est d'environ 8 à 12 jours (**Elaine, 2008 ; Kohler, 2011**).

Les médicaments de chimiothérapie ont souvent des effets indésirables sur le sang et la moelle osseuse. Ils peuvent entraîner une diminution du nombre de plaquettes, appelée thrombopénie, ce qui accroît le risque d'hématomes et de saignements (**INC, 2023**).

3.2.Facteurs de coagulation

Les facteurs de coagulation sont des composés chimiques qui interagissent entre eux, incluant des ions (Ca^{2+}) et diverses enzymes produites par les cellules du foie et libérées par les tissus endommagés (**Tortora et Derrickson, 2017**). La majorité de ces facteurs sont des protéines plasmatiques fabriquées par le foie (tableau 5). Ils sont numérotés de I à XIII selon l'ordre de leur découverte. À l'exception du facteur tissulaire, chaque facteur de coagulation est présent dans le sang sous une forme inactive jusqu'à ce qu'il soit activé dans le processus de coagulation. Bien que la vitamine K ne joue pas un rôle direct dans la coagulation, cette vitamine liposoluble est essentielle à la production de quatre facteurs de coagulation (**Marieb et Hoehn, 2015**).

Les facteurs II, VII, IX et X sont dépendants de la vitamine K et subissent une gamma-carboxylation dans l'hépatocyte par une carboxylase, utilisant la vitamine K comme cofacteur. Le clivage protéolytique de ces facteurs entraîne leur activation et la création de protéases bicaténaires, toutes contenant une sérine dans leur site actif (**Plazia, 2009**).

Les cellules cancéreuses forment des métastases en détournant le microenvironnement normal de l'organisme. Elles exploitent le système de coagulation, entraînant des coagulopathies, un phénomène décrit il y a plus de cent ans. Ces anomalies surviennent chez près de 80 % des patients cancéreux, avec plus de 20 % développant des thromboses souvent fatales. Les personnes atteintes de cancer ont un risque quadruplé de thrombose veineuse. Malheureusement, les traitements antinéoplasiques (chimiothérapie, radiothérapie, hormones) aggravent ce risque (**Bailly, 2020**).

3.2.1.Hémostase

L'hémostase est le processus par lequel l'organisme arrête le saignement après une lésion vasculaire, comprenant la coagulation du sang. Une coagulation insuffisante peut causer des

saignements excessifs, tandis qu'une coagulation excessive peut obstruer des vaisseaux sanguins non lésés, entraînant des complications graves comme des AVC ou des crises cardiaques. Les anomalies de coagulation peuvent être dangereuses, soit par des hémorragies excessives, soit par des caillots obstruant les petits vaisseaux sanguins. L'hémostase implique trois principaux processus : la constriction des vaisseaux sanguins, l'action des plaquettes et l'action des facteurs de coagulation.

3.2.1.1. Facteurs vasculaires

Un vaisseau lésé se contracte, ce qui ralentit le débit sanguin et facilite le déclenchement des réactions de coagulation. En même temps, le sang accumulé à l'extérieur du vaisseau (ecchymose) en comprime les parois et freine l'hémorragie.

3.2.1.2. Facteurs plaquettaires

Lorsque la paroi d'un vaisseau sanguin est endommagée, les plaquettes sont activées et adhèrent à la zone lésée grâce au facteur von Willebrand. Le collagène et la thrombine aident les plaquettes à s'agréger, formant un filet qui colmate la lésion. Les plaquettes libèrent ensuite des substances attirant d'autres plaquettes et facteurs de coagulation, agrandissant le bouchon jusqu'à former un caillot sanguin (Moake, 2023).

3.2.1.3. Facteurs de coagulation

La coagulation permet au sang fluide de se transformer en un corps insoluble et solide. Elle est liée à la transformation du fibrinogène, protéine sanguine soluble, en protéine insoluble, la fibrine. Cette transformation du fibrinogène est assurée par les 13 facteurs de la coagulation, protéines sanguines inactives qui sont activées par des réactions enzymatiques en cascade (Moake, 2023).

Tableau 5 Les 13 facteurs de la coagulation (Transfusion, 2022).

N° du facteur de coagulation	Nom du facteur
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
III	Facteur tissulaire (thromboplastine tissulaire ou facteur 3 plaquettaire)
IV	Calcium
V	Proaccélélerine

VI	Accélélerine
VII	Proconvertine
VIII	Facteur anti-hémophilique A
IX	Facteur anti-hémophilique B
X	Facteur Stuart
XI	Facteur Rosenthal
XII	Facteur Hageman (ou facteur de contact)
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine (FSF)

On peut isoler trois principales étapes dans la coagulation (**figure 6**) :

- L'activation du facteur X en facteur X activé (Xa) se produit par la voie intrinsèque (voie longue) et la voie extrinsèque (voie tissulaire, rapide et urgente)
- La prothrombinoformation permet la transformation de la prothrombine en thrombine par le complexe enzymatique prothrombinase (Xa, Va, calcium, phospholipides plaquettaires)

La fibrinoformation est la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La thrombine provoque la formation de monomères. Ces monomères s'agrègent pour former des polymères aboutissant à la formation de molécules de fibrine solubles. Cette agrégation de monomères est rendue solide et indissociable par le facteur XIII, facteur de stabilisation de la fibrine (**Transfusion, 2022**).

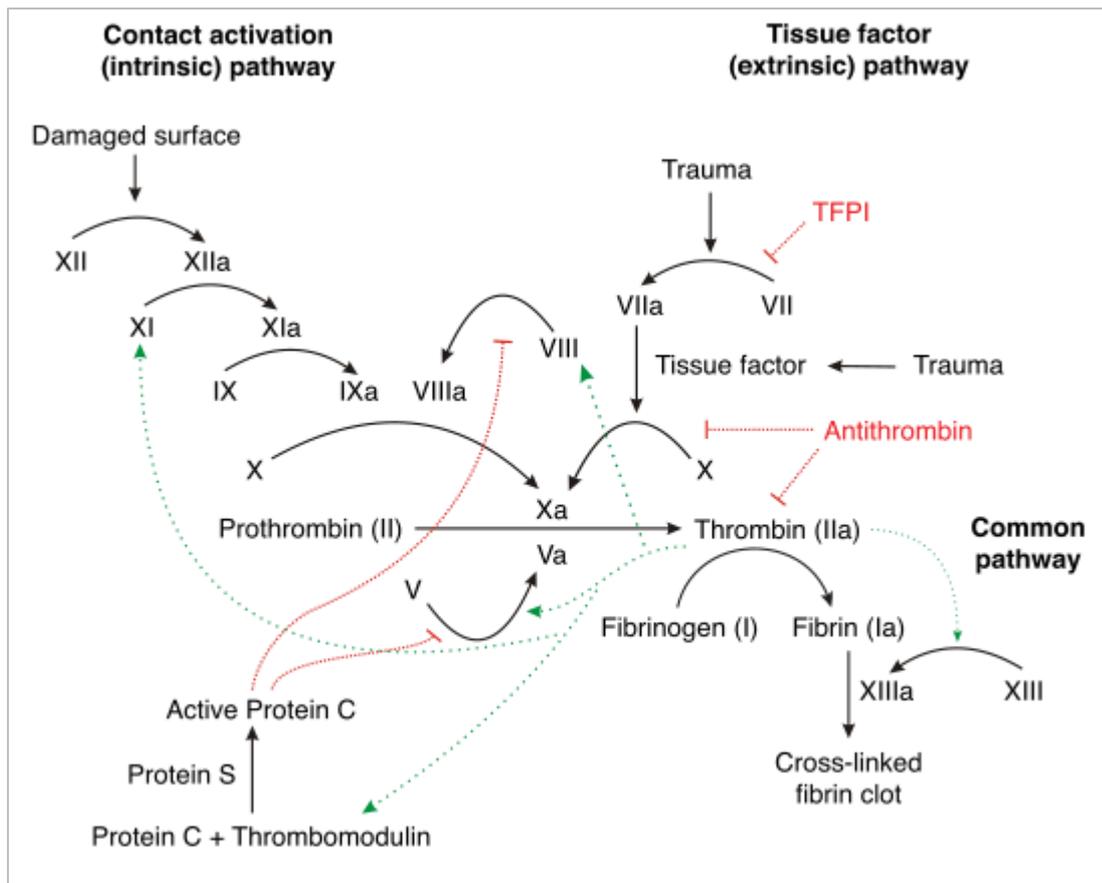


Figure 6 Schéma de la cascade de la coagulation (Transfusion, 2022)

3.2.1.4. Limitation physiologique des processus de coagulation

Les facteurs de la coagulation sont en excès dans le sang. Il faut donc la présence de facteurs limitant la coagulation. Ils existent plusieurs facteurs :

- Les mécanismes non spécifiques : Le flux sanguin permet une dilution et une dispersion des facteurs activés. La fibrine absorbe la thrombine et l'inactive.
- L'antithrombine III : C'est le principal facteur inhibiteur de la coagulation. Il est synthétisé par le foie. Il inactive la thrombine, le facteur Xa et à un moindre degré, les facteurs IX, XI et XII.
- La protéine C et la protéine S : Ce sont des protéines vitamines K dépendantes. La protéine C est activée par la thrombine, et la protéine S est un cofacteur présent sur la surface endothéliale. Elles forment un complexe inhibiteur des facteurs Va et VIIIa.
- La plasmine : La fibrinolyse est le dernier temps de l'hémostase. Elle est mise en route dès qu'il y a formation de fibrine pour limiter l'extension du processus hémostatique.

Comme la coagulation, la fibrinolyse peut être mise en jeu par la voie extrinsèque ou intrinsèque, dont le produit final est la plasmine. La plasmine détruit la fibrine pour former des produits de dégradations de la fibrine **(PDF)**.

4. Marqueurs hématologiques en oncologie

4.1. Paramètres biochimiques

Il existe de nombreux paramètres biochimiques courants qui diffèrent en fonction de l'organe et de la pathologie examinée. Certains sont nécessaires à l'homme et à la femme, tandis que d'autres sont propres au sexe ou dépendent de l'état physiologique du sujet, comme la grossesse. Ainsi, la sélection des paramètres biochimiques varie en fonction de l'objectif d'utilisation, que ce soit biologique ou médical. Au moment de l'échantillonnage, la valeur du paramètre est influencée **(Ouedraogo, 2001)**.

4.1.1. Lactate déshydrogénase (LDH)

La lactate déshydrogénase, mieux connue sous le nom de LDH, est une enzyme présente dans presque tous les tissus et organes du corps humain : muscles (dont le cœur), foie, poumons, globules rouges et globules blancs, et même dans les bactéries qui nous infectent.

Une élévation du taux de LDH dans le sang indique que des cellules dans l'un des tissus se brisent, et que celles-ci libèrent leur contenu en LDH, sans que l'on puisse déterminer quel tissu ou quel organe est atteint. Les anomalies du taux de LDH doivent être interprétées à l'aide d'autres tests et d'indications cliniques **(BGS, 2024)**.

Un taux élevé de LDH peut révéler des lésions tissulaires ou la présence de cellules cancéreuses. Il est possible qu'on ait recours à la LDH comme marqueur tumoral ou pour évaluer la réaction d'une personne au traitement de certains cancers **(SCC, 2024)**.

4.1.2. Protéine C-réactive (CRP)

La protéine C-réactive est une protéine libérée par le foie en cas d'inflammation aiguë ou chronique dans l'organisme, qu'elle soit accompagnée d'une infection bactérienne ou virale, ou non. En réponse à une agression, elle peut rapidement atteindre un taux très élevé **(Thiébaux, 2024)**, mais aussi dans certaines situations plus préoccupantes, comme en présence d'un cancer **(Elsan, 2024)**.

4.2. Marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux sont des substances circulant dans le sang, souvent des protéines ou des hormones, qui sont produites par le tissu cancéreux (cellules cancéreuses) ou parfois par l'organisme en réponse à la croissance d'un cancer. Ces substances sont dosées généralement dans le sang et peuvent évoquer l'existence d'un cancer, d'une récurrence de cancer ou de certaines affections bénignes (**Benchimol, 2021**).

4.2.1. Cancer antigène 125 (CA 125)

C'est le principal marqueur tumoral du cancer de l'ovaire (et en particulier des cystadénocarcinomes séreux). Cette substance peut s'élever également en cas de cancer de l'endomètre, d'un adénocarcinome du col utérin, d'un cancer de la trompe utérine, de cancer de l'intestin ou de métastases péritonéales. Certaines affections bénignes peuvent provoquer son augmentation (**Benchimol, 2021**) :

- Grossesse (essentiellement au premier trimestre) ;
- Kyste ovarien bénin ;
- Endométriose, adénomyose ;
- Inflammation de la plèvre, du péritoine ou des intestins, ascite ;
- Hépatite.

4.2.2. Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

Marqueur normalement sécrété par l'intestin, le pancréas et le foie fœtal pendant les deux premiers mois de grossesse. Cette substance peut s'élever de façon peu spécifique en cas de cancer du sein, cancer du poumon, chez le fumeur, en cas de maladie inflammatoire digestive ou d'affection hépatobiliaire (**Benchimol, 2021**).

4.2.3. Dosage de l'antigène tumoral 15-3 (CA 15-3)

Marqueur principal du cancer du sein, il a une faible sensibilité et une faible spécificité. Cette substance peut s'élever également en cas de cancer du poumon, d'un cancer de l'ovaire, d'une maladie hépatobiliaire ou d'une pancréatite aiguë (**Benchimol, 2021**).

4.2.4. α -foeto protéine (AFP)

L'AFP est présente dans le sang fœtal. Sécrétée par la vésicule vitelline puis par le foie fœtal, une partie traverse le placenta et circule dans le sang maternel pendant la grossesse. C'est un marqueur d'une partie des tumeurs germinales du testicule ou des ovaires. Elle est

également augmentée en cas d'hépatite ou de cirrhose. Chez la femme enceinte, son taux est généralement élevé en cas d'anomalie de fermeture du tube neural fœtal et généralement bas en cas de fœtus porteur d'une trisomie 21 (**Benchimol, 2021**).

4.3. Tests de la fonction hépatique

4.3.1. Alanine aminotransférase (ALAT, GPT)

Il s'agit d'une enzyme principalement présente dans le foie. Souvent, une augmentation de son taux sérique indique une atteinte des cellules hépatocellulaires. Cet examen est bien plus précis pour détecter une lésion hépatique que l'ASAT. En général, l'importance de l'augmentation est répertoriée de la manière suivante : légère, moyenne et élevée (**Nicole et al., 2009**).

4.3.2. Aspartate aminotransférase (ASAT, GOT)

Il est présent non seulement dans le foie, mais aussi dans d'autres organes : le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes. Elle n'est donc pas particulière. En cas d'abus d'alcool, le rapport ASAT/ALAT est supérieur à 2, alors que les autres causes d'augmentation des transaminases entraînent souvent un rapport ASAT/ALAT inférieur à 2 (**Nicole et al., 2009**). Les transaminases ASAT et ALAT témoignent de la dégradation du foie. Lors du préopératoire, leur hausse peut varier en fonction de l'origine, sans nécessairement être négative. Cependant, elles présentent un intérêt pronostique dans les opérations sur le foie cirrhotique (**Farges et al., 1999**).

4.3.3. Phosphatase alcaline (PAL)

Il est principalement présent dans le foie et les os. Elle est, comme la γ -GT, un indicateur de cholestase. On observe une augmentation physiologique de cette concentration au troisième trimestre de la grossesse et chez les adolescents en pleine croissance. En mesurant simultanément la γ -GT, on peut identifier l'origine de l'élévation de la PAL : si elle est normale, elle est osseuse, sinon elle est hépatique. Une cholestase intra- et extra-hépatique est distinguée. Une cholestase extrahépatique est généralement accompagnée de dilatation des voies biliaires à l'ultrason hépatique (**Farges et al., 1999**).

4.3.4. Bilirubine totale

La bilirubine est une substance pigmentaire jaune issue de la dégradation de l'hémoglobine. Elle est principalement présente dans la bile. Les cellules de la rate et de la moelle osseuse produisent la bilirubine. Le sang la transporte jusqu'au foie où elle est convertie en pigments biliaires qui sont réabsorbés ou éliminés dans les selles (elle est en partie éliminée dans les urines). Un excès de bilirubine dans le corps se manifeste par une jaunisse. Une augmentation de la bilirubine peut indiquer une hépatite. La bilirubine directe et la bilirubine indirecte sont distinctes, dont la combinaison constitue la bilirubine totale (**Cortey, 2011**).

5. Effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse

Tous les traitements destinés à traiter le cancer présentent des effets secondaires communs (fatigue, nausées, vomissements, diarrhées, atteintes dermatologiques, etc.) ainsi que d'autres effets plus spécifiques selon le type de traitement. Les effets indésirables sont variables selon les molécules utilisées, les doses administrées et de surcroît, chaque individu réagit différemment aux traitements. Ils peuvent également varier d'une cure de chimiothérapie à l'autre et ne sont pas systématiques. L'intensité de ces effets indésirables n'est pas à corrélérer à l'efficacité du traitement. En effet, ne ressentir aucun effet secondaire ne signifie pas que le traitement n'est pas efficace, et inversement, ressentir de nombreux effets secondaires ne signifie pas qu'il est particulièrement actif. Les profils de tolérance des thérapies ciblées sont différents de ceux observés avec les chimiothérapies. En effet, la tolérance clinique de ces médicaments s'avère meilleure du fait de leur spécificité à cibler les cellules cancéreuses. Ces molécules sont adaptées à la nature de la tumeur, contrairement aux chimiothérapies qui agissent au niveau systémique. Bien que ces molécules ne ciblent théoriquement pas les cellules saines et donc mieux tolérées par les patients, elles ne sont pas exemptées de toxicité et nécessitent une surveillance accrue (**Hawkins, 2017**).

5.1. Toxicité hématologique

Cette toxicité est présente avec presque toutes les chimiothérapies. Elle survient par destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation, alors que les cellules souches auto-renouvelables sont épargnées. Cette toxicité sera donc le plus souvent réversible, et non cumulative.

5.1.1. Leuconéutropénie

Elle apparaît quand les polynucléaires sont inférieurs à 1,5 g/l. C'est la première manifestation de la myélosuppression. Sa gravité dépend de sa sévérité et de sa durée. Elle s'accompagne d'accidents infectieux dès que la neutropénie descend en dessous de 1g/l. On surveille donc l'apparition de certains signes d'appels tels que **(Clevers, 2011)** :

- Sueurs, fièvre, frissons
- Toux sèche ou productive jaunâtre
- Brûlures mictionnelles
- Mycoses extensives digestives
- Myalgies

5.1.2.Lymphopénie

Elle peut intervenir parallèlement à la neutropénie, mais elle est quantitativement plus brève et moins sévère. Elle favorise les infections virales et les mycoses. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les alkylants, notamment le cyclophosphamide et les antimétabolites (fludarabine), qui provoquent une lymphopénie persistante nécessitant une surveillance attentive des risques infectieux. La récupération après arrêt du traitement est lente; 10 à 12 mois pour récupérer une population lymphoïde fonctionnelle **(Clevers, 2011)**.

5.1.3.Thrombopénie

Survient quand le taux de plaquettes est inférieur à 150 g/l. Elle se manifeste par des épistaxis, gingivorragie, hématurie, selle noires ou sanglantes, purpura pétéchial voir ecchymotique. Une chimiothérapie doit être stoppée quand le taux est inférieur ou égale à 100 g/l **(Clevers, 2011)**.

5.1.4.Anémie

Elle apparaît plus tardivement, ceci est imputé à la durée de vie des globules rouges (90 à 120 jours). Une surveillance régulière de la numération et du taux d'hémoglobine est dysménorrhée, impuissance **(Clevers, 2011)**.nécessaire. Les symptômes sont : asthénie, fatigabilité, pâleur cutané-conjonctivale, dyspnée, dysménorrhée, impuissance **(Clevers, 2011)**.

Chapitre II : Matériel et Méthodes



1. Matériel et méthodes

Notre travail expérimental a été réalisé à l'établissement hospitalier Dr Benzerjeb d'Ain Témouchent, dans le service d'oncologie médicale, durant une période s'étalant du 25/02/2024 au 05/03/2024. Il s'agit d'une étude comparative des effets de la première, de la huitième et de la douzième cure de chimiothérapie sur les paramètres hématologiques et biochimiques chez 50 patientes atteintes de cancer du sein, diagnostiquées entre 2019 et 2024.

Les données ont été collectées sur des fiches d'exploitation détaillées et complètes. Ces fiches contiennent des paramètres hématologiques, tels que la numération globulaire complète (globules blancs, globules rouges et plaquettes), ainsi que des paramètres biochimiques, tels que la créatinine sérique et l'urée sanguine. Elles incluent également des données épidémiologiques, telles que l'âge, la profession et l'état civil, des données cliniques, comme le sein touché et la localisation de la tumeur, et des données anatomopathologiques, telles que le type histologique et la classification TNM.

2. Étude histopathologique

Après la chirurgie, les tumeurs et/ou les ganglions lymphatiques retirés sont envoyés au service d'anatomopathologie pour analyse. Le laboratoire d'anatomie pathologique joue un rôle crucial en posant ou confirmant des diagnostics par le biais d'examen macroscopiques, microscopiques et moléculaires de biopsies ou d'échantillons de tissus prélevés lors des interventions chirurgicales.

L'examen macroscopique d'une pièce chirurgicale inclut une description détaillée de la pièce opératoire et des lésions, ainsi qu'un échantillonnage exhaustif des zones tumorales et des tissus adjacents (**Mansuet-Lupo et al., 2019**). L'anatomopathologiste débute par un examen à l'œil nu, connu sous le terme d'examen macroscopique, en utilisant de l'encre indélébile pour marquer l'échantillon. Cela permet d'estimer la taille de la tumeur et la marge d'exérèse, c'est-à-dire la distance entre la tumeur et les limites de l'exérèse effectuée lors de la chirurgie (**Bourgeois, 2021**).

L'examen microscopique est essentiel pour diagnostiquer de nombreuses maladies et comprend des méthodes modernes telles que l'immunohistologie et la biologie moléculaire (**Mediscope, 2023**). Les prélèvements destinés à l'analyse microscopique sont placés dans des cassettes et fixés dans du formaldéhyde à 10%, ce qui préserve la morphologie des structures tissulaires et cellulaires. Les échantillons sont ensuite déshydratés dans une série de bains

d'alcool de concentration croissante, clarifiés dans des bains de xylène, puis inclus dans de la paraffine fondue. La mise en bloc des prélèvements s'effectue avec la paraffine, et les coupes histologiques, d'une épaisseur de 4 à 5 µm, sont réalisées à l'aide d'un microtome.

Ces coupes permettent d'obtenir une seule couche de cellules, étalées sur des lames en verre. Elles sont colorées à l'hématoxyline-éosine à l'aide d'un automate. Après déparaffinage et réhydratation, les coupes sont exposées à divers produits chimiques pour différencier les composants cellulaires (noyaux et cytoplasmes) par des colorations spécifiques.

Enfin, les coupes histologiques sont protégées par des lamelles fixées avec une colle biologique appelée Eukitt. Les lames sont alors examinées au microscope et interprétées par un médecin anatomopathologiste.

HER2, également connu sous le nom d'ErbB2, est un gène qui signifie "Human Epidermal Growth Factor Receptor 2" (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain). HER2 joue un rôle crucial en contrôlant une protéine située à la surface des cellules, aidant ainsi à leur croissance. Cependant, une mutation du gène HER2 peut favoriser la croissance tumorale (SCC a, 2023). Le statut HER2 est évalué par deux méthodes : l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation in situ en fluorescence (FISH).

L'IHC consiste à colorer la protéine surexprimée à la surface des cellules afin d'évaluer le niveau d'expression du récepteur HER2. En cas de résultats peu concluants de l'IHC, la méthode FISH peut être utilisée pour obtenir une confirmation plus précise, et vice versa. Les résultats de l'IHC sont interprétés selon les critères présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 Interprétation des résultats de l'évaluation du statut HER2 (SCC a, 2023).

Échelle	Signification
0 ou 1+	Le taux de HER2 est normal. La tumeur est HER2 négative.
2+	La HER2 est légèrement surexprimée. Il faut faire une FISH pour confirmer le statut HER2.
3+	Le taux de HER2 est plus élevé que la normale. La tumeur est HER2 positive.

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones féminines qui peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, y compris celles du cancer du sein. Les récepteurs d'œstrogènes (ER) et de progestérone (PR) se trouvent à la surface ou à l'intérieur (dans le

noyau ou d'autres composants) des cellules normales du sein ainsi que dans certaines cellules cancéreuses du sein (**SCC b, 2023**).

Le statut des récepteurs hormonaux est déterminé lors du diagnostic initial du cancer du sein ou lors d'une récidive post-traitement. Souvent, le statut des récepteurs hormonaux est évalué simultanément avec le statut HER2. Les tests d'immunohistochimie permettent de quantifier le nombre de récepteurs hormonaux présents dans les cellules cancéreuses du sein.

Les résultats de ces tests se basent sur la présence et la quantité des récepteurs de chaque type. Les résultats peuvent être positifs ou négatifs. Il est possible de trouver des récepteurs positifs (+) et négatifs (-) au sein d'une même tumeur (**SCC b, 2023**).

3.Paramètres hématologique

3.1.Formule Numération Sanguine (FNS)

Pour réaliser cette mesure, le sang doit être prélevé dans des tubes EDTA, puis les tubes sont placés dans un automate d'analyse hématologique (Mindray BC 3000Plus) afin de récolter les données suivantes : le nombre de globules rouges (GR), le nombre de globules blancs (GB), le taux d'hémoglobine (HGB), le nombre de plaquettes (PLT) et le nombre de lymphocytes.

Chapitre III :

Résultats et Discussion



1. Description de la population étudiée

1.1. Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation

L'hospitalisation des patientes de notre série de cas s'est déroulée entre 2019 et 2023. À travers le graphique (**figure 7**), nous avons constaté que l'année 2023 se distingue par le taux le plus élevé d'hospitalisations, avec 45 %, suivie de près par l'année 2022 avec 26 % et 2021 avec 10 %. En revanche, les années 2019 et 2020 présentent les taux les plus bas, avec seulement 5 % des cas recensés. Ces résultats mettent en évidence des fluctuations temporelles dans l'occurrence du cancer du sein.

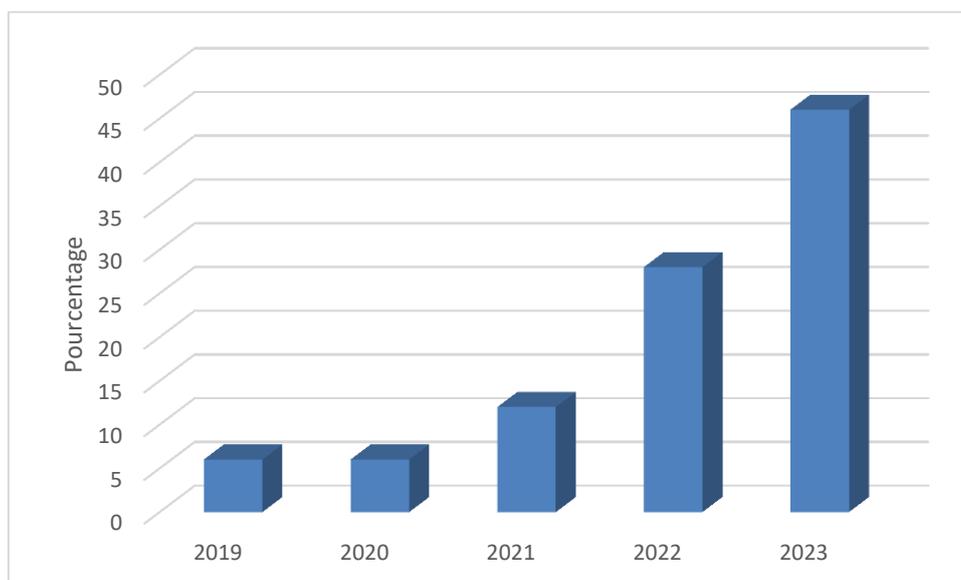


Figure 7 Répartition des patientes selon l'année de l'hospitalisation.

1.2. Age

D'après nos résultats, nous avons observé que les femmes âgées de 50 à 55 ans représentent la fréquence la plus élevée avec 20 %, suivies des tranches d'âge de 45 à 50 ans et de 40 à 45 ans avec des pourcentages respectifs de 18 % et 16 %. Les patientes âgées de 35 à 40 ans occupent une fréquence moyenne de 10 %, suivies du groupe d'âge de 55 à 60 ans. Les fréquences les plus faibles sont observées chez les malades âgées de 30 à 35 ans et de 65 à 75 ans, avec 6 % chacun (**figure 8**).

L'âge est considéré comme un facteur de risque majeur du cancer du sein. Les résultats que nous avons obtenus concordent avec l'étude de **Derradji et Mansouri (2019)**, qui ont conclu que la tranche d'âge la plus touchée est celle de 50 à 60 ans, avec 30,77 % des patientes.

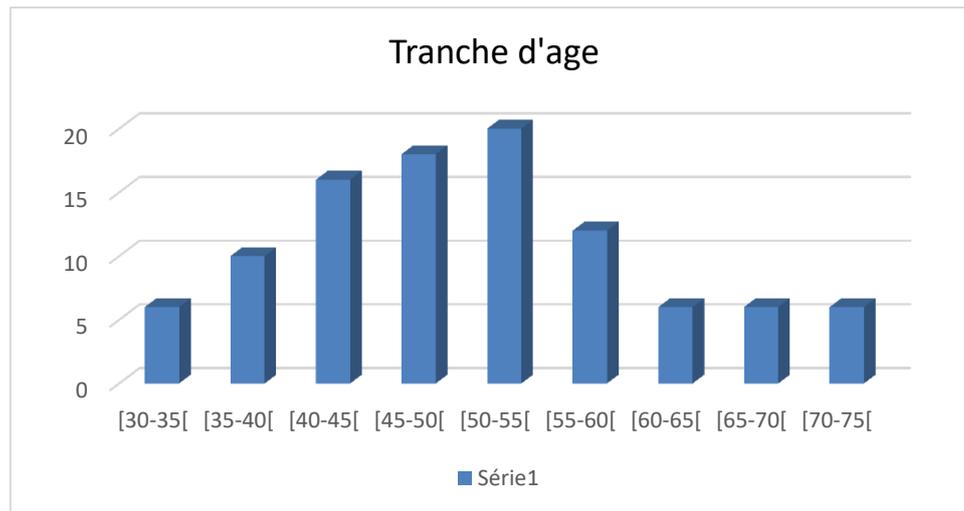


Figure 8 Pourcentage de cancer du sein selon tranche d'âge

1.3. Activité professionnelle

Les patientes consultant dans le service d'oncologie pour un cancer du sein, retenues dans notre étude, sont composées de 63 % de femmes fonctionnaires et de 37 % de femmes sans emploi (**figure 9**). **Keita (2018)** avait conclu que le nombre de patientes n'exerçant aucune activité professionnelle était prédominant, avec un effectif de 51 cas, soit un taux de 52,04 %, contrairement aux patientes fonctionnaires, qui ne dépassaient pas 13 cas.

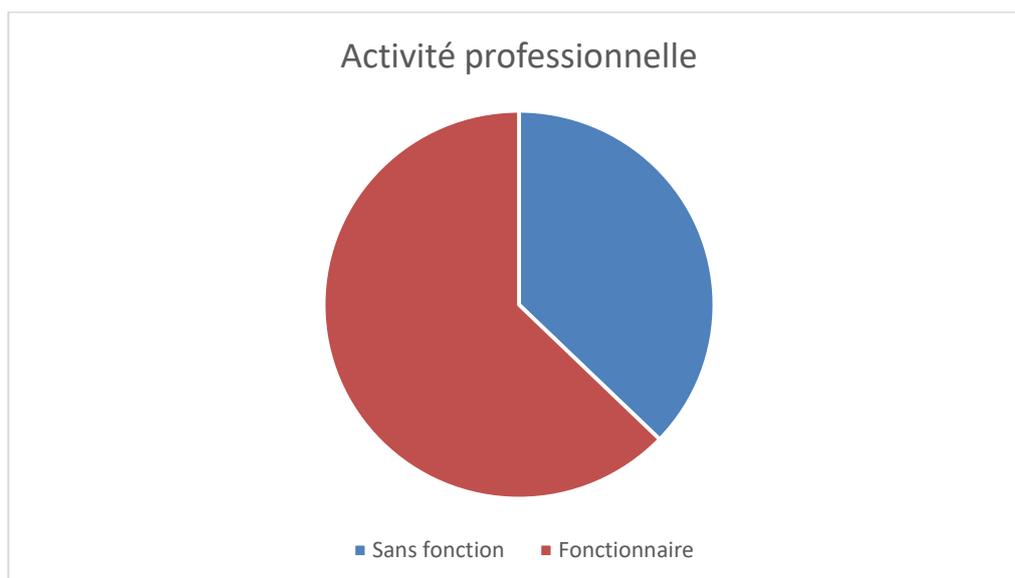


Figure 9 Répartition des cas de cancer du sein selon l'activité professionnelle

1.4. Etat civil

La figure 10 représente les fréquences du cancer du sein en fonction de l'état civil. La majorité des patientes sont des femmes mariées, avec 92 %. Le taux le plus bas est retrouvé chez les femmes célibataires et divorcées, avec respectivement 5 % et 3 %. Nos résultats sont similaires à ceux de **Boudali et Serrik (2020)**, qui avaient remarqué que les femmes mariées étaient majoritaires, avec 89 %.

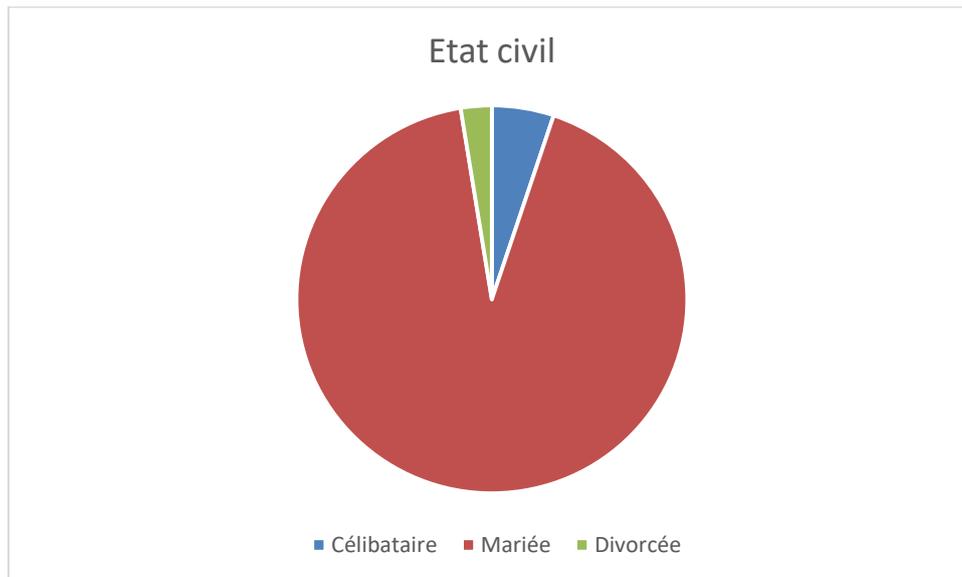


Figure 10 Répartition des patientes selon l'état civil

1.5. Répartition des cas selon les facteurs de risque

1.5.1. Régularité menstruelle

Les résultats de l'étude statistique réalisée ont montré que la majorité des femmes atteintes de cancer du sein ont un cycle menstruel régulier avec 26 cas. Cependant, 5 femmes ont affirmé avoir un cycle menstruel perturbé (**figure 10**).

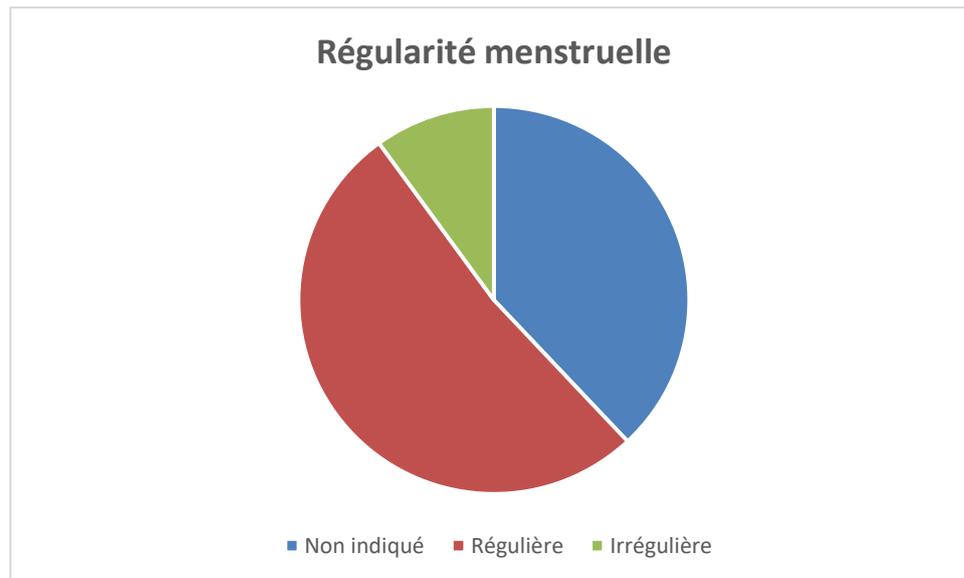


Figure 11 Répartition des cas selon régularité menstruelle

1.5.2. Age à la première grossesse

D'après nos résultats, on remarque que les patientes dont l'âge de la première grossesse se situe entre 20-25 et 25-30 ans sont majoritaires, avec 6 % pour chaque tranche d'âge, suivies du groupe d'âge 35-40 ans avec 4 %. Ensuite viennent les patientes ayant eu leur première grossesse entre 30-35 ans, avec un taux de 2 % (**figure 12**). En revanche, 82 % des cas n'ont pas indiqué l'âge de la première grossesse. L'âge précoce de la première grossesse est un facteur préventif contre le cancer du sein. Dans notre série, le risque augmente pour la tranche d'âge 20-30 ans, qui représente le taux le plus élevé avec 6 %. **Selon Pathak et al. (2000)**, les faibles risques sont présents chez les femmes ayant eu une grossesse avant 20 ans, tandis que les risques les plus élevés sont présentés par les femmes ayant leur première grossesse après 30 ans. Nos résultats ne concordent pas avec ces données.

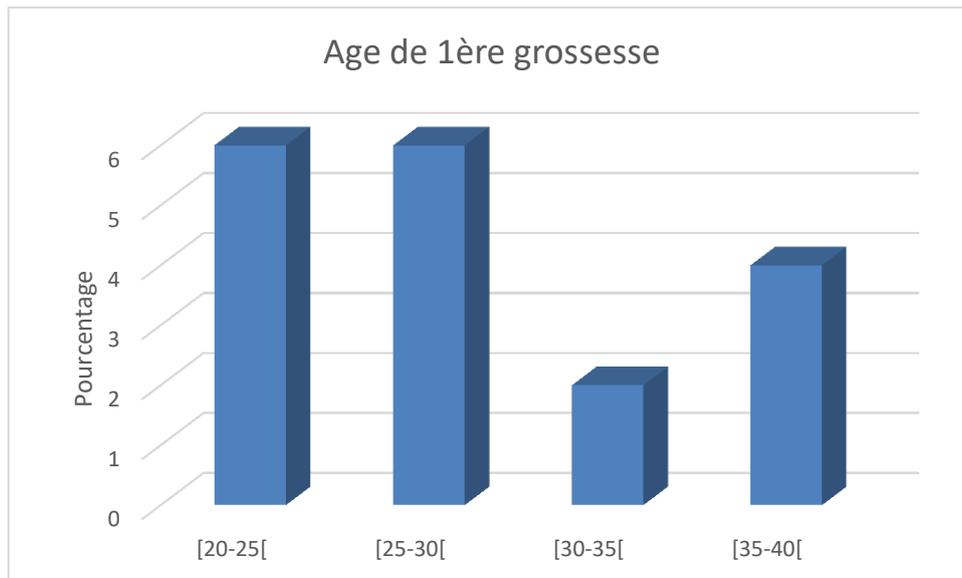


Figure 12 Répartition des patientes selon l'âge de la 1ère grossesse.

1.5.3. Allaitement

L'analyse des résultats nous a permis de constater que 32 % des cas étudiés sont des femmes ayant allaité, contre 20 % des cas qui n'ont pas allaité leurs enfants (**figure 13**). De plus, 24 dossiers présentent un manque de données. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude **de Chebili et al. (2021)**, qui avaient remarqué que 58,6 % des patientes ont allaité leurs enfants au sein, tandis que 17,1 % ne l'ont pas fait.

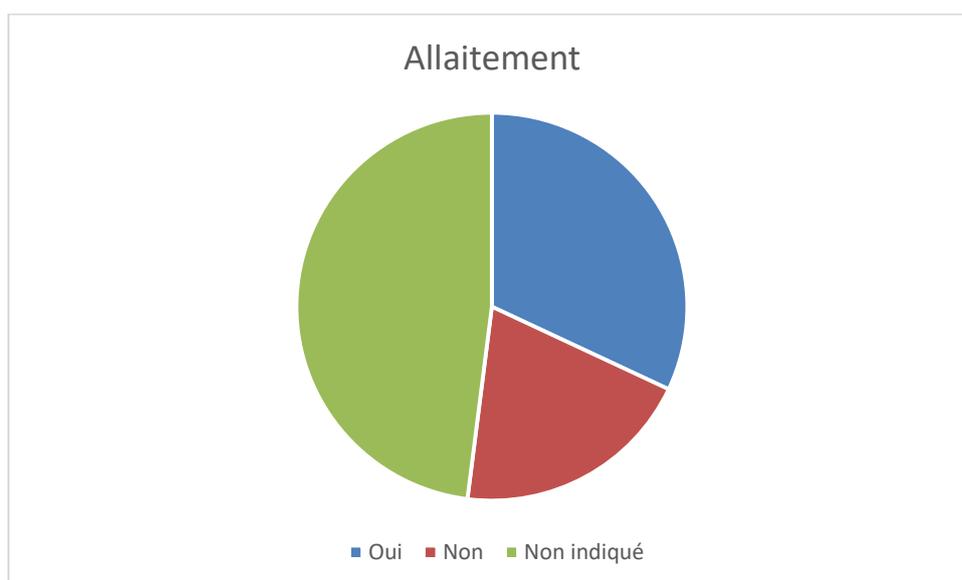


Figure 13 Répartition des patientes selon l'allaitement maternel

2. Etude clinique

2.1. Symptomatologie révélatrice

L'adénopathie axillaire est le motif de diagnostic le plus fréquent dans notre série d'études, avec 14 cas. Ensuite, nous avons observé des signes inflammatoires chez une patiente et un cas avec un écoulement (tableau 11). **Belhafiane (2015)** a noté que le cancer du sein a été découvert par la patiente elle-même dans 99 % des cas, devant des signes révélateurs. Seulement 2 cas ont été dépistés lors d'un examen médical systématique, soit 1 %. L'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent, retrouvé dans 93 % des cas.

Tableau 7 Répartition des patientes en fonction des signes révélateurs.

Symptomatologie révélatrice	Nombre de cas
Adénopathie axillaire	14
Écoulement	1
Signes inflammatoires	1
Non indiqué	34

2.2. Sein touché

D'après nos résultats, le sein droit a été touché chez 20 patientes. Cependant, 30 cas ont été touchés au niveau du sein gauche (**figure 14**). Notre recherche concorde avec certaines publications telles que celle d'**Affane et al. (2016)** et de **Darouiche et al. (2017)** qui ont rapporté que le sein gauche était le plus touché avec 67% cas.

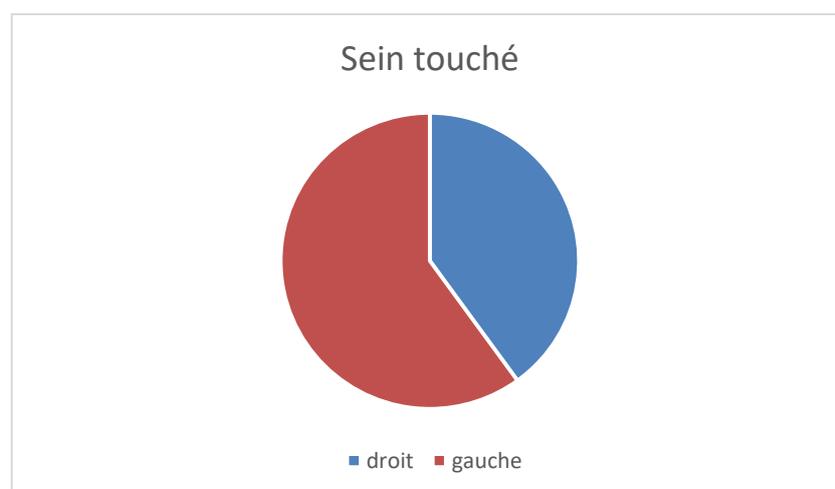


Figure 14 Répartition des patientes selon le sein touché

2.3. Localisation de la tumeur

Dans notre étude, la localisation de la tumeur se trouve principalement dans le quadrant supéro-externe (QSE) avec un nombre de 9 patientes. Chez 6 patientes, le quadrant inféro-interne (QII) est affecté. Le quadrant inféro-externe (QIE) a été touché chez 4 cas, et le quadrant supéro-interne (QSI) chez 2 cas. De plus, chez une patiente la tumeur est située dans le quadrant des jonctions (JQE), tandis que seulement 3 cas ont une tumeur dans l'ensemble du sein (**figure 15**). **Sibih (2019)** avait noté une localisation de la tumeur prédominante au niveau du (QSE) avec un taux de 52,6%.

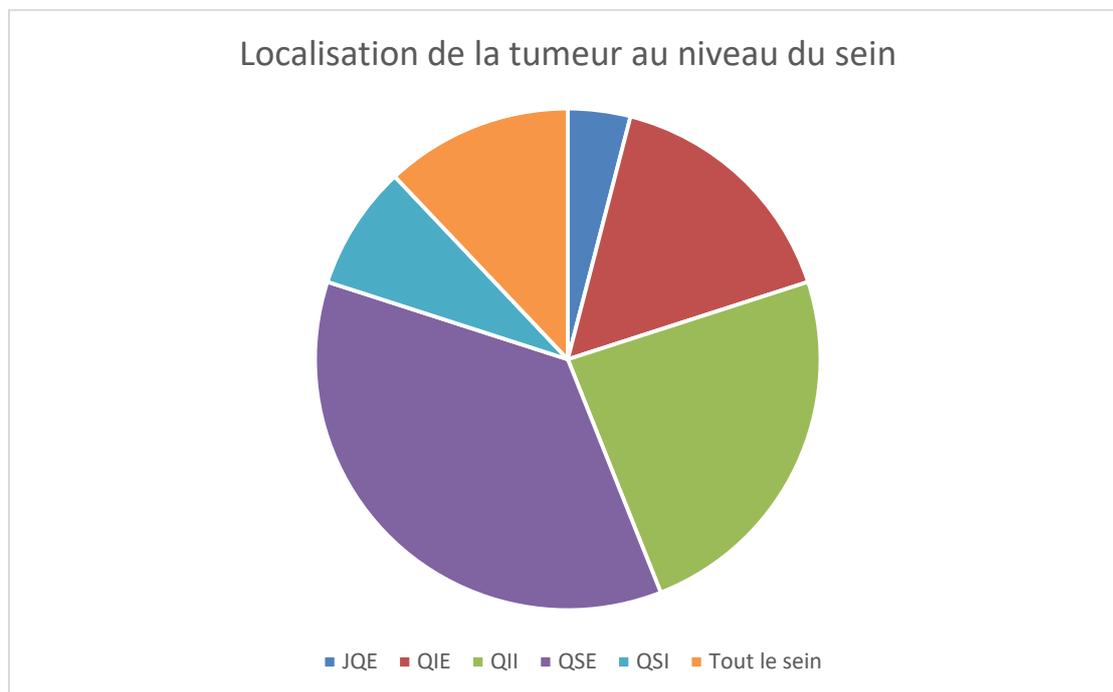


Figure 15 Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur

2.4. Taille de la tumeur

Selon nos résultats, la majeure partie des tumeurs étudiées sont de taille inférieure ou égale à 2 cm avec 22 cas et seulement 3 patientes ont présenté une taille de la tumeur qui va de 5 à 2cm. Les tumeurs de taille supérieure à 5 cm sont les moins abondantes avec 2 patientes (**figure 16**).

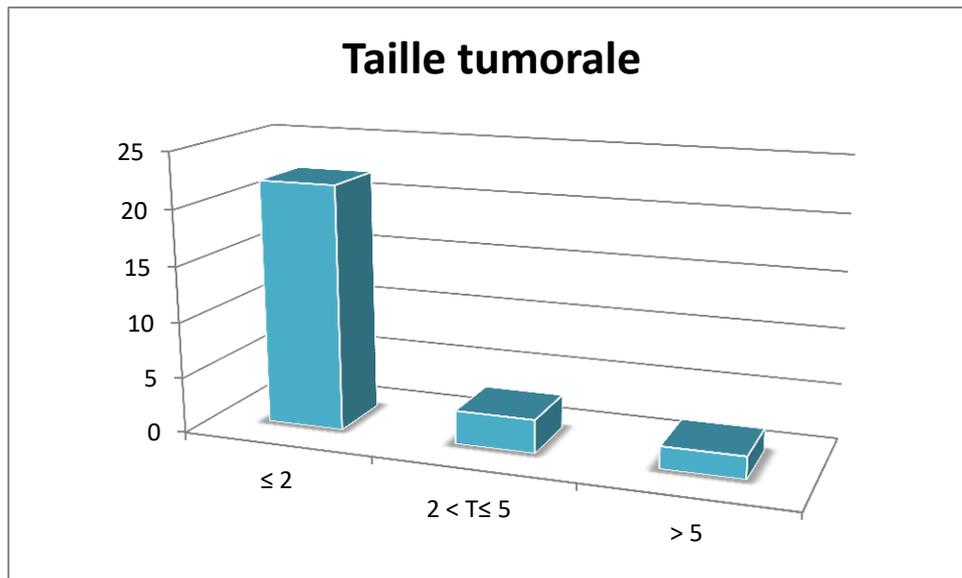


Figure 16 Répartition des patientes selon la taille de la tumeur

2.5. Classification TNM

2.5.1. Taille tumoral T

Dans notre étude, nous avons remarqué que les tumeurs classées en T1 sont prédominantes avec 28 %, suivies des tumeurs classées en T2, T3 et T4 avec 21 % pour chaque classe (**figure 17**). Notre recherche diffère sensiblement de certaines publications telles que celle de **Boudali et Serrik (2020)** qui ont rapporté que la majeure partie des tumeurs étudiées sont classées T2 et T4 avec 37% et 17% respectivement et les tumeurs de petite taille T1 représentaient 7%.

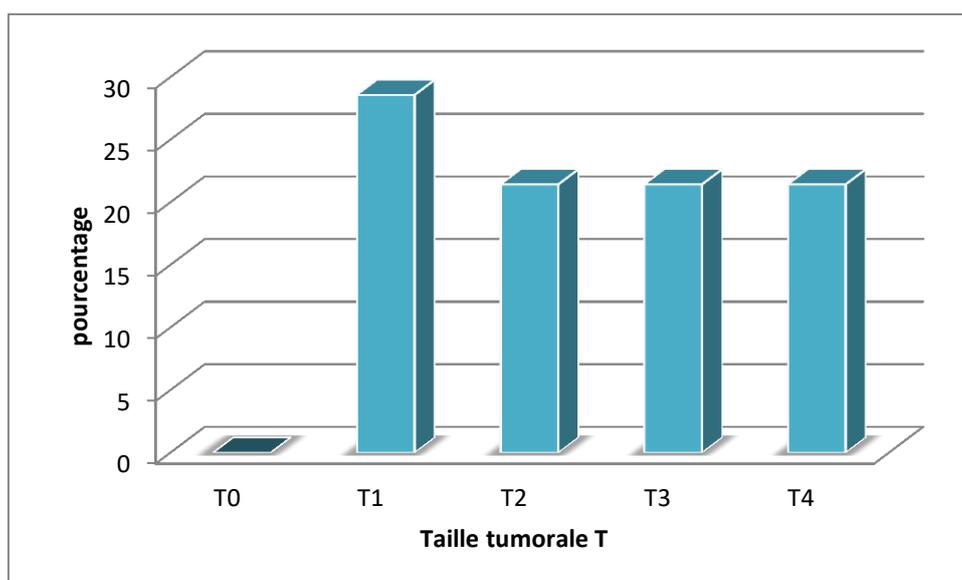


Figure 17 Répartition des patientes selon la taille tumorale T

2.5.2. Adénopathies N

D'après nos résultats, nous avons remarqué que le stade N0 est le plus fréquent avec 50%, le groupe N1 est représenté par 43% des cas, suivi de l'envahissement ganglionnaire N3 avec 7% des cas, et aucun cas dans N2 (**figure 18**). **Boudali et Serrik (2020)** avait noté que l'atteinte ganglionnaire N3 a représenté la fréquence la plus abondante avec 81%.

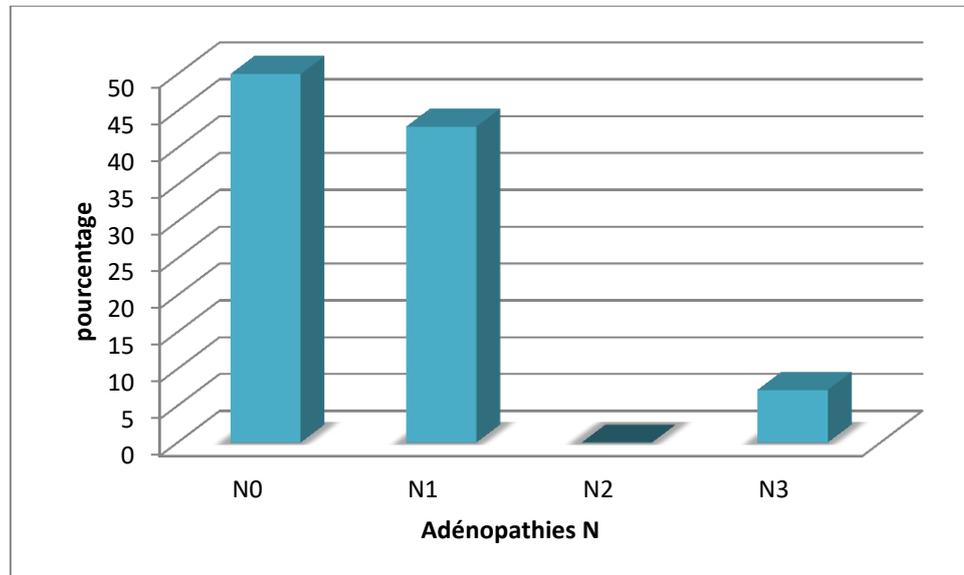


Figure 18 La répartition des patientes selon les adénopathies N

2.5.3. Métastase M

Les résultats que nous avons obtenus sur les métastases M, indiquent que la plupart des cas sont classés en M0 avec 93%, suivis de 7% des patientes dans la classe M1, et aucun cas enregistré dans Mx (**figure 19**).

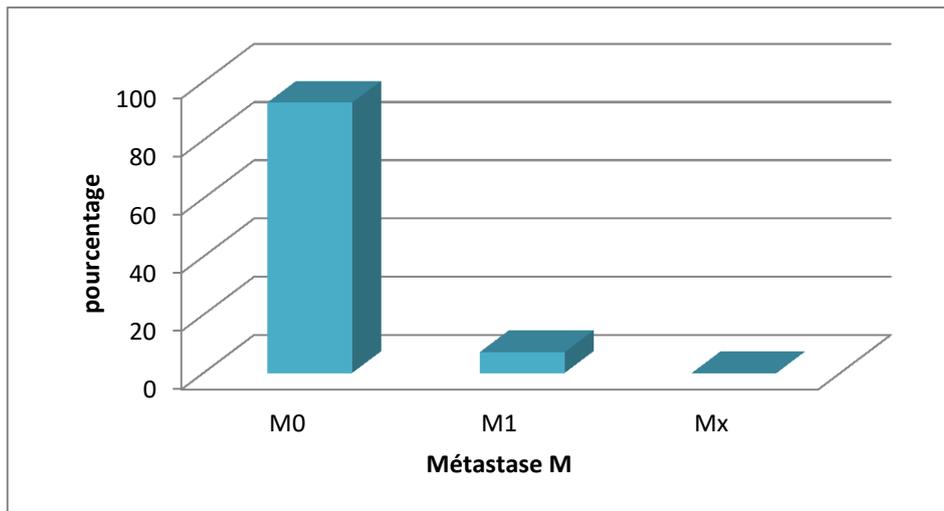


Figure 19 Proportions des patientes selon Métastase M

2.6. Traitement chirurgical

D'après nos résultats le type de chirurgie le plus fréquemment recommandé est la mastectomie avec 46% soit 23 cas, par contre le taux de tumorectomie était de 8% des cas seulement (**figure 19**). Les résultats que nous avons obtenus sont similaires avec le résultat d'**Affane et al. (2016)** qui ont remarqué que la quasi-totalité des patientes ont subi une mastectomie. Par contre, **Darouich et al. (2017)** ont constaté que les proportions des chirurgies conservatrices (tumorectomie) et non conservatrice (mastectomie) sont presque similaires avec 46% et 54% respectivement.

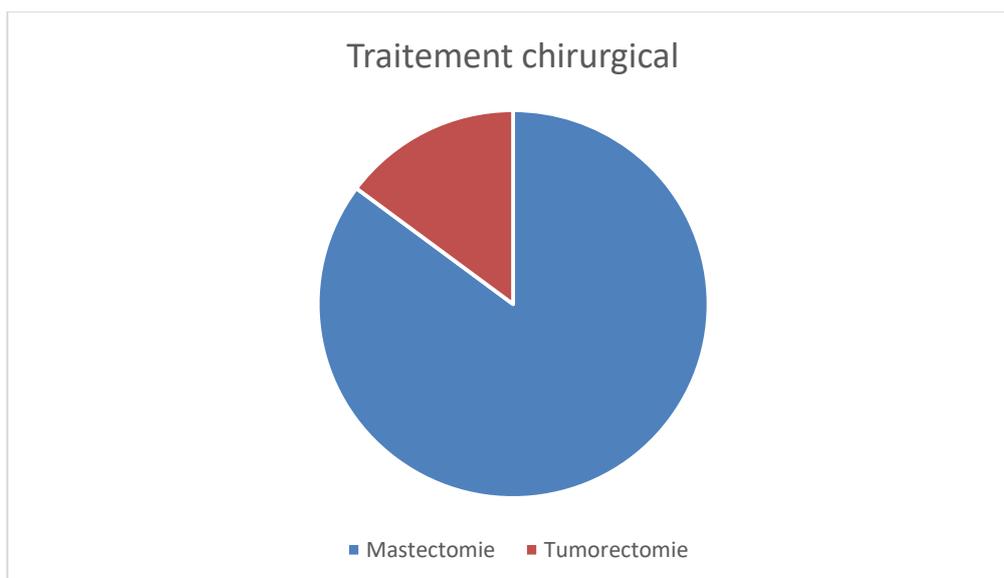


Figure 20 Répartition des patientes selon le type de traitement chirurgical

2.7.Type histologique

Selon notre série d'études, le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquemment, retrouvé chez 23% des cas. Le carcinome infiltrant non spécifiques a représenté 9% des cas, suivi du carcinome canalaire *in situ* avec un taux de 5%, et 2% de carcinome lobulaire infiltrant. Le carcinome micineur et carcinome mixte ont finalement été détectés dans 1% des cas pour chacun. Ces résultats sont similaires aux résultats d'**Affane et al. (2016)** qui ont retrouvé que 80 % des carcinomes canauxaires infiltrants, 12% des carcinomes lobulaires infiltrants et 8% des carcinomes mixtes.

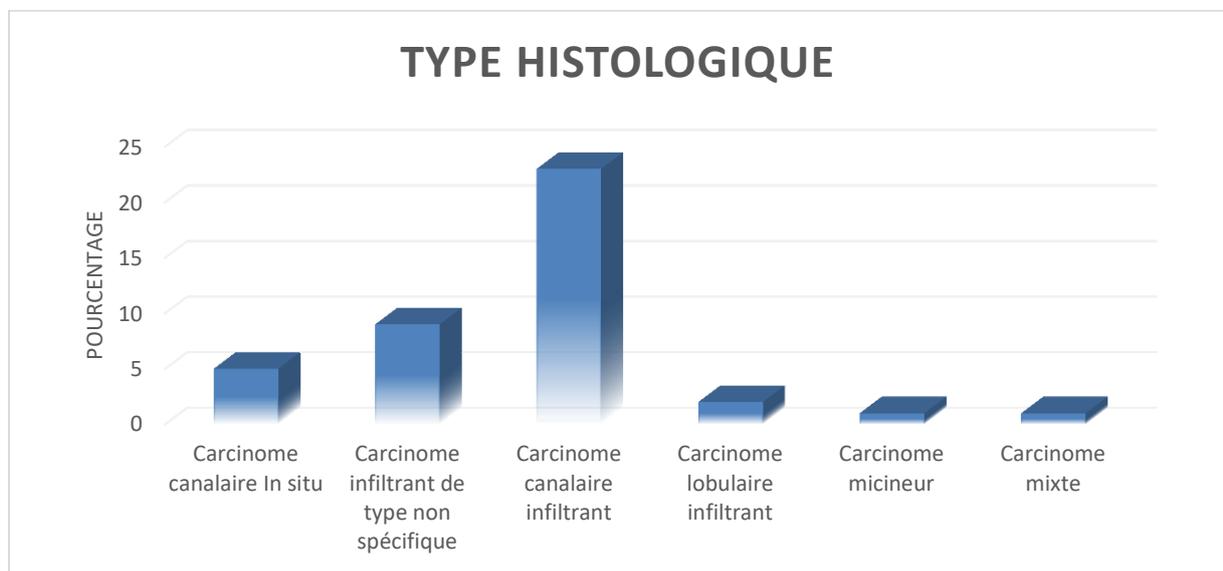


Figure 21 Répartition des patientes selon le type histologique

2.8.Grade histopronostique SBR

Selon nos résultats, les tumeurs de grade II étaient prédominantes avec un pourcentage de 80% des cas, tandis que le grade III représentait 10% des cas. En revanche, le grade I n'a été remarqué que chez 4 % des patientes (**figure 21**). Ces résultats sont à rapprocher de ceux de l'étude de **Derradji et Mansouri (2019)**, qui avait conclu que le grade II était le plus fréquent avec 61,54%, suivi du grade III avec 32,69%, et le grade I avec 5,77% des cas.

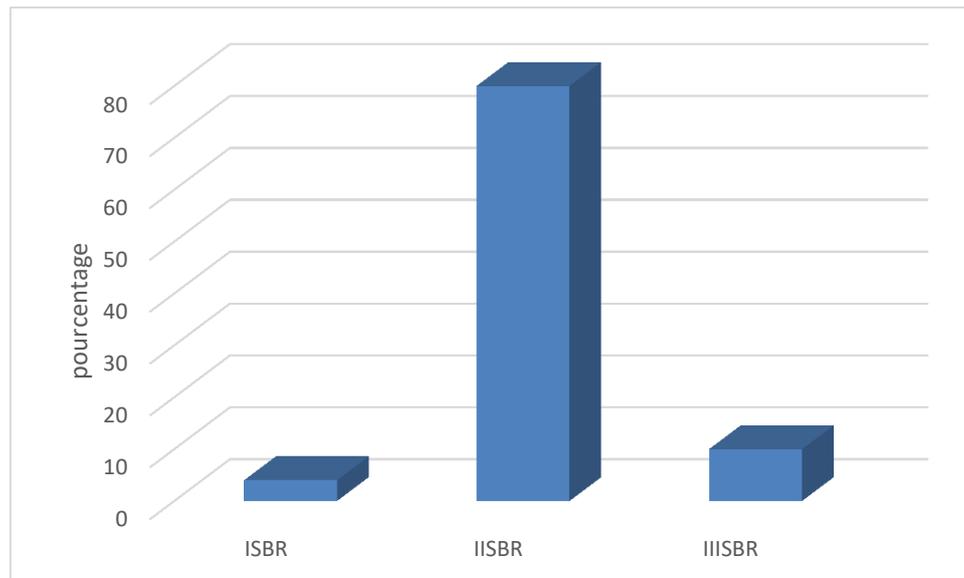


Figure 22 Répartition des patientes selon le grade SBR.

3. Récepteurs hormonaux

Dans notre travail expérimental, nous avons enregistré une prédominance de récepteurs d'œstrogènes (RO) et de progestérone (RP) positifs. Nous avons noté une prévalence élevée du taux de RO+/RP+ avec 56 % des cas. Le statut de RO-/RP- est observé chez 4 % des cas (**figure 22**). Une augmentation de la fréquence des tumeurs riches en récepteurs hormonaux, notamment les récepteurs d'œstrogènes, avec l'âge, témoignant d'une différenciation accrue et confirmant la sensibilité accrue de ces cancers à l'action des hormones. **Belhafiane (2015)** a noté un taux de 55 % des cas avec RO+/RP+, et 13 % des cas avec RO-/RP-.

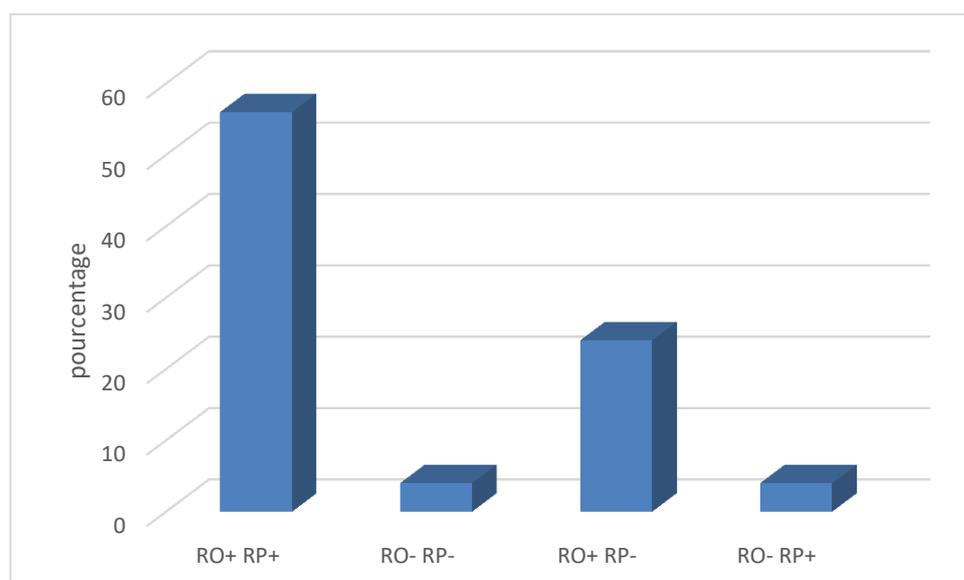


Figure 23 Répartition des cas selon les récepteurs hormonaux RO et RP

4. Statut HER2

Nous avons traité les résultats selon une échelle qui va de 0 à 3+. Le statut est négatif lorsque le résultat enregistré est 0 ou 1+, ce qui signifie qu'il n'y a pas de surexpression de la protéine HER2. Cependant, le statut est positif dans le cas où le résultat enregistré est 3+, cela signifie qu'il y a une surexpression de HER2.

D'après nos résultats 32% des patientes ont présenté un statut HER2 positif, alors que le statut négatif (scores 0, 1 et 2) est observé chez 62% des cas (**figure 23**). Nos résultats sont similaires aux résultats de **Kheliel (2020)** qui avait remarqué que seulement 78,9% des cas avaient un statut HER2 négative et le statut HER2 n'a été retrouvé positive que chez 21,1% des cas.

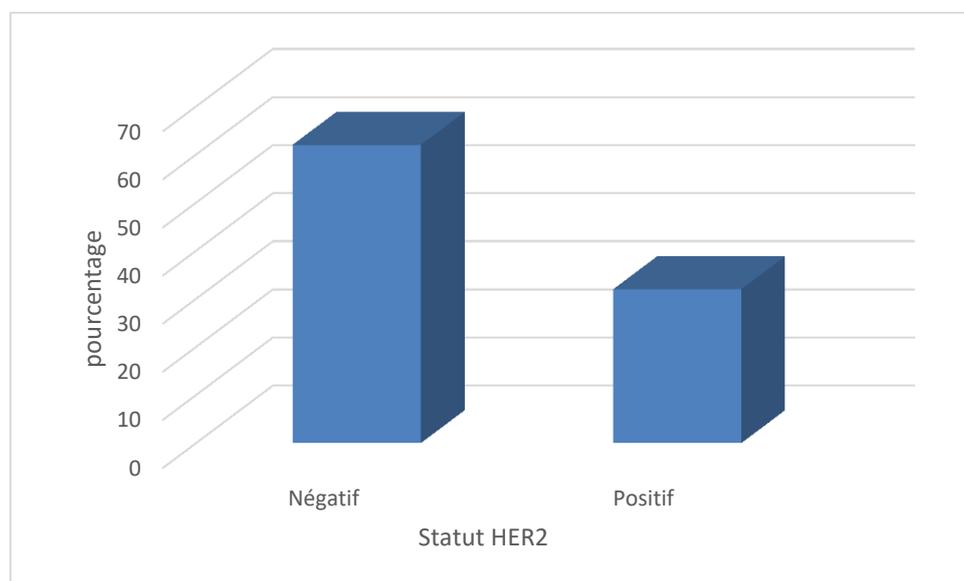


Figure 24 Répartition des cas selon le statut HER2

5. Paramètres hématologiques au cours de chimiothérapie

Nous avons récolté les résultats des paramètres hématologiques réalisées avant la première séance, la huitième séance et la douzième séance de la chimiothérapie qui peut avoir des effets secondaires sur les globules rouge (GR), les globules blancs (GB), les plaquettes (PLQ) et l'hémoglobine (HB).

5.1. Taux des globules blancs

Les GB sont impliqués dans la lutte contre les infections. Leur diminution induite par la chimiothérapie est donc responsable d'une plus grande vulnérabilité vis-à-vis de celles-ci. Le taux le plus important à surveiller est celui des polynucléaires neutrophiles ou granulocytes.

Lorsqu'ils baissent, il est nécessaire d'éviter les contacts avec les personnes malades ou les enfants porteurs de maladies infectieuses aiguës et de contrôler quotidiennement la température.

Nos résultats montrent une diminution progressive des taux des globules blancs à travers les séances de la chimiothérapie. Les résultats de FNS ont montré que le nombre de GB durant la première séance est de $7,198 \times 10^3 \text{ mm}^3$, puis il passe à $5,28 \times 10^3 \text{ mm}^3$ durant la huitième séance du traitement, enfin il diminue légèrement durant la douzième séance avec $5,08 \times 10^3 \text{ mm}^3$ (**figure 24**). **Bahri et Rabhi (2018)** avaient constaté que certains médicaments utilisés dans la chimiothérapie induisent une baisse du nombre de GB.

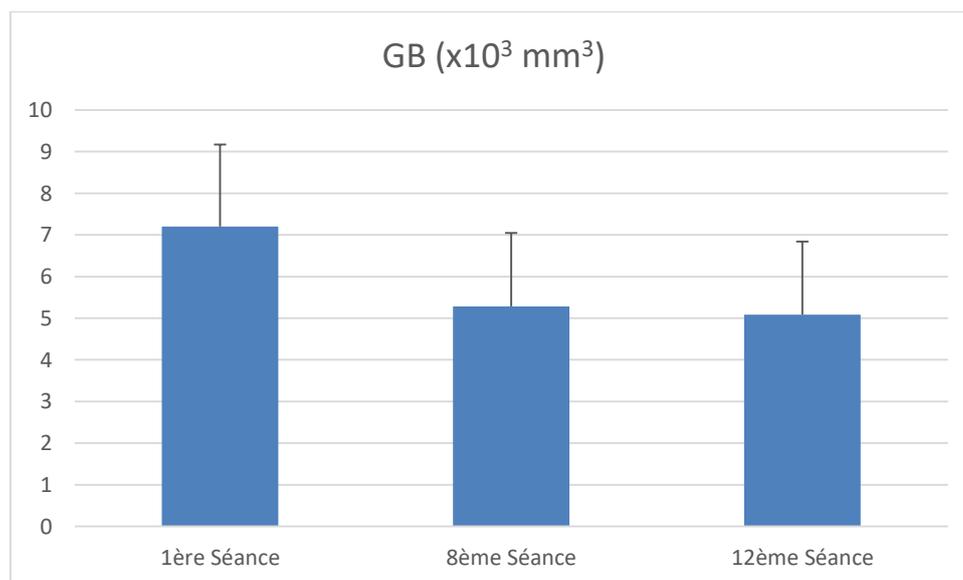


Figure 25 Taux des globules blancs durant la première la huitième et la douzième cure de la chimiothérapie

5.2. Taux des globules rouges

Les résultats que nous avons obtenus montrent une légère diminution des taux de globules rouges chez les patientes cancéreuses à travers la chimiothérapie. Les résultats de FNS ont montré que le nombre de GR après la première séance de chimiothérapie diminue pour passer de $4,82 \times 10^6 \text{ mm}^3$ à $4,14 \times 10^6 \text{ mm}^3$ (**figure 25**), cette diminution continue et le nombre de GR

atteint $3,89 \times 10^6 \text{ mm}^3$ durant la douzième cure de la chimiothérapie. Nos résultats concordent avec l'étude de **Belhadj et Belkharroubi (2020)** qui ont montré une diminution des érythrocytes après la première et la dernière cure de chimiothérapie avec $4,36 \times 10^6 \text{ mm}^3$ et $3,96 \times 10^6 \text{ mm}^3$ respectivement.

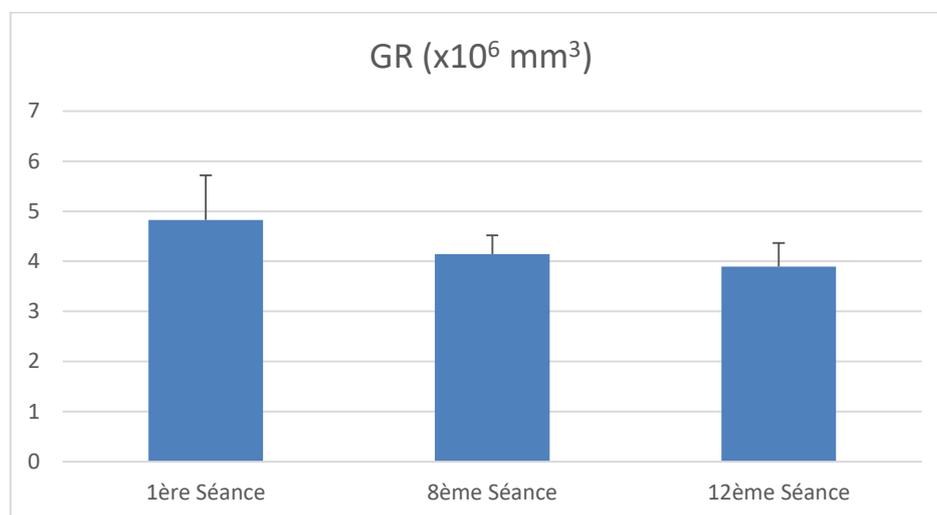


Figure 26 Taux des globules rouges durant la première la huitième et la douzième cure de la chimiothérapie

5.3. Nombre des Plaquettes (PLT)

Les PLT sont impliqués dans la coagulation et la prévention des saignements. Nous avons remarqué que le taux de PLT est resté dans les normes ($100 \times 10^3 \text{ mm}^3$ - $400 \times 10^3 \text{ mm}^3$).

Nos résultats nous ont permis d'enregistrer une légère diminution du taux des PLT depuis la première jusqu'à la douzième séance de chimiothérapie avec $225 \times 10^3 \text{ mm}^3$, $220,88 \times 10^3 \text{ mm}^3$ et $210,13 \times 10^3 \text{ mm}^3$ respectivement (**figure 26**).

Selon **Bahri et Rabhi (2018)** les patients traités avec PTX/CBP, LOHP/BVZ montrent une légère diminution des PLT, alors que les patients traités avec CBP et LOHP seuls montrent une diminution importante de PLT.

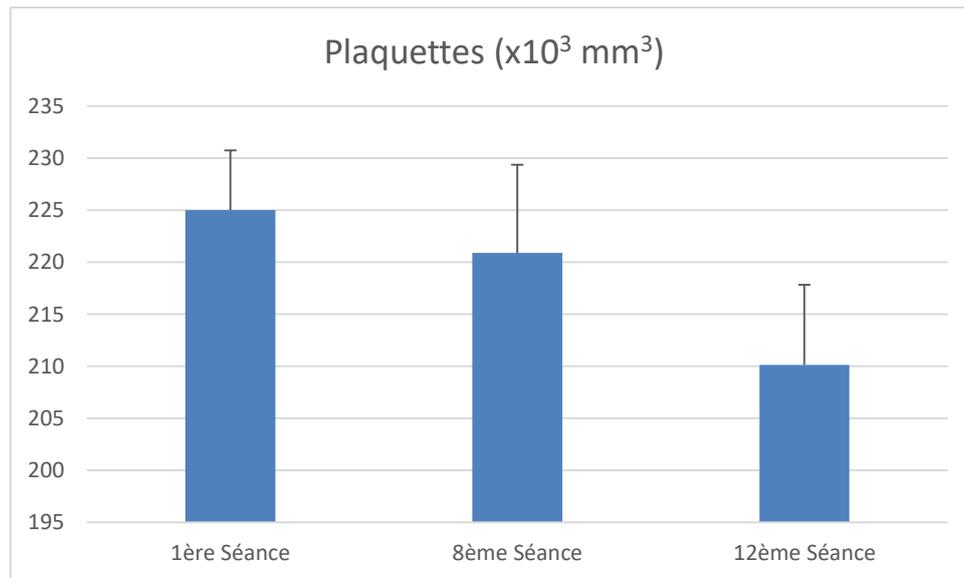


Figure 27 Taux des plaquettes durant la première la huitième et la douzième cure de la chimiothérapie.

5.4. Taux d'Hémoglobine (HB)

Nous avons remarqué que le taux d'hémoglobine a diminué durant les cures de la chimiothérapie.

Durant la première séance nous avons remarqué que le taux de HB est de 13,46 g/dL. Une diminution de HB est enregistrée durant la huitième cure avec un taux de 11,8 g/dL. Enfin, une légère régression du taux de HB est enregistrée durant la douzième séance avec un taux de 10,95 g/dL (**figure 27**). Il est probable que l'administration des agents de la chimiothérapie ont induit une anémie chez les patientes de notre série d'étude.

Bahri et Rabhi (2018) et **Marchal et al. (2005)** ont démontré que les agents de chimiothérapie sont des substances très anémiantes. **Belhadj et Belkharroubi (2020)** ont enregistré une diminution de HB pour passer de 12,5 g/dL durant la première cure et arrivé à 11,97 g/dL avant la dernière cure.

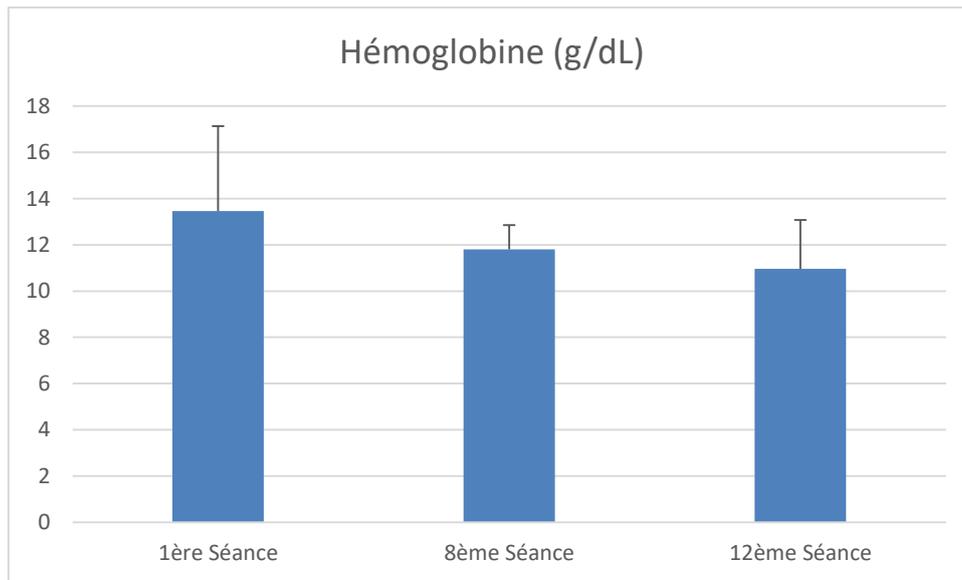


Figure 28 Taux de l'hémoglobine

Conclusion



Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme en Algérie ainsi que dans le monde, le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter dans notre pays. De nos jours, il est considéré comme un véritable problème de santé publique.

Notre étude a porté sur une description d'une série de 50 cas de 30 ans à 75 ans, pour cela nous avons analysé les données épidémiologiques et histopathologiques de chaque patiente suivant un traitement de base (la chimiothérapie) pour déterminer les variations du profil hématologique.

D'après nos résultats, l'administration des agents de la chimiothérapie induit des variations dans les paramètres hématologiques. Nous avons enregistré une diminution des nombres de GR, GB, et HB, tandis que le nombre des PLT est resté stable. Ces perturbations induisent des effets néfastes et variables sur les paramètres hématologiques des femmes atteintes de cancer du sein durant la chimiothérapie. Ainsi, ces anticancéreux peuvent provoquer une anémie, une thrombopénie ou une leucopénie à des fréquences variables.

Au cours de ce travail nous avons constaté que la tranche d'âge la plus affectée est 50 à 55 ans soit 20% des cas. En outre, La classification histopronostique de Scarff Bloom Richardson est un facteur fondamental du pronostic, selon cette classification le grade II prédomine avec 80% des cas. L'étude immunohistochimique des différents marqueurs a montré une surexpression de l'oncoprotéine HER2 dans (62%) des tumeurs.

En perspectives il serait intéressant de :

- L'élargissement de l'étude épidémiologique afin d'augmenter la taille de l'échantillon.
- Compléter les informations qui manquent dans quelque dossier afin de réaliser des conclusions représentatives autant que possible sur la population d'Ain Témouchent.
- L'installation d'un registre de cancer de sein au niveau de la wilaya d'Aïn Témouchent.
- La détermination des paramètres hématologiques après la cure de chimiothérapie.

Les Références Bibliographiques



A

Affane, M., Bendouro, H., Omrani, A et Khouchani, M. (2016). Cancer du sein triple négatif au centre d'oncologie de Marrakech. *Annales Africaines de Médecine*, 9(2), 2177-2182.

Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M et Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, 50, 33. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>

Amat, S., Penault-Llorca, F., Cure, H., Le Bouedec, G., Achard, J. L., Van Praagh, I., et al. (2002). Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Oncology*, 20, 791-796.

American Cancer Society. (2011). *ACS Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012*.

B

Bahri, H et Rabhi, T. (2018). Étude des variations biochimiques et hématologiques des patients cancéreux durant la chimiothérapie. Université A. MIRA – Béjaia, Département de Biologie Physico-Chimique.

Baillet, F. (2015). *Cancérologie*. Université Pierre et Marie Curie, Niveau DCEM (pp. 158-298). Service de radiothérapie.

Bailly, A. (2020). Comment les tumeurs cancéreuses piratent le système sanguin pour se répandre.

Baldi, I et Bard, D. (2008). Cancer et environnement. *Institut national de la santé et de la recherche médicale*, 26, 381-501.

Beaudry, M., Chiasson, S et Lauzière, J. (2006). *Biologie de l'allaitement : le sein, le lait, le geste*. Québec, Canada : Presses de l'Université du Québec.

Belhadj, B et Belkherroubi, Z. (2020). Étude des paramètres biochimiques et hématologiques chez les femmes atteintes de cancer du sein durant la chimiothérapie. Universitaire Belhadj Bouchaib Ain Témouchent.

Belhafiane, S. (2015). *Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans* (Thèse de Doctorat).

Benchimol, G. (2021). Marqueurs tumoraux. Repéré sur : <https://www.docteur-benchimol.com/marqueurs-tumoraux.html>

Benfoula, A. (2012). *Le cancer du sein* (Thèse de doctorat en médecine). Oran, 54p.

Bicar, A. (2018). *Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge* [Thèse de doctorat en médecine, Université de Limoges]. Repérée à : <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/7b22ab1bca22-4a8d-8a6a>

Biron Groupe Santé (BGS). (2024). *Lactate déshydrogénase, LDH*. Repéré sur : <https://www.biron.com/fr/glossaire/ldh/>

Bloom, H. J et Richardson, W. W. (1957). Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *British Journal of Cancer*, 11, 359-377.

Boetes, C., Veltman, J et Van Die, L. (2004). MRI and lobular carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment*, 86, 31-37.

Boudali, S., & Serrik, I. (2020). *Étude des caractéristiques clinico-pathologiques et biologiques des cancers mammaires dans la région de Tiaret*. Université Ibn Khaldoun–Tiaret.

Brakch, N et Dagmar, K. (2011). *Fiche technique MCV, MCH, MCHC*. CSCQ, 2 chemin du petit-bel-air, ch - 1225 chêne-bourg.

C

Chabli, S., Djaouni, F., Dumoussa, L et Youssaidene, C. (2021). *Étude rétrospective évaluant l'efficacité du Trastuzumab dans la prise en charge du cancer du sein HER2+ au niveau du service d'oncologie, unité de Belloua, CHU de Tizi-Ouzou*. Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.

Cheng, S. H., Tsou, M. H et Liu, M. C. (2000). Unique features of breast cancer in Taiwan. *Breast Cancer Research and Treatment*, 63, 213-234.

Chiquette, J et Hogue, J.-C. (2014). *La sénologie au quotidien les défis mammaires en pratique courante*. CHU Qué. - Cent. Mal. Sein Deschênes-Fabia - Hôp. St-Sacrement.

Christine, A. (2015). *Étude comparative de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la vitesse de sédimentation dans le diagnostic de l'anémie chez les enfants de 0 à 10 ans à l'hôpital de zone de Ouidah (Cas de 251 enfants)* [Rapport de stage de thèse de licence].

Cortey, A. (2011). *Ictères et hyperbilirubinémies du nouveau-né*. [En ligne] CNRHP. Repéré sur : www.3cfr.fhpmco.fr/dragonmedia/8mars2011Icteresethyperbilirubinémiesdunouveaune.pdf (consulté le 22 juin 2019).

D

Darouich, S., El Hadj, O. E., Betaieb, I., Goucha, A., Dhiab, T., Rahal, K., ... El May, A. (2017). Cancer du sein triple négatif: Étude clinico-épidémiologique et histopronostique de 90 cas. *La Tunisie Médicale*, 95(1), 37-44.

Derraji, A et Mansouri, M. (2019). *Étude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique du cancer du sein*. Université Frères Mentouri Constantine 1.

Desmedt, C., Zoppoli, G., Sotiriou, C et Salgado, R. (2017). Transcriptomic and genomic features of invasive lobular breast cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 44, 98-105.

Dilhuydy, J.-M., Bussières, E., & Romestaing, P. (2001). La radiothérapie du sein et de la paroi thoracique : les volumes à traiter. *Cancer/Radiothérapie*, 5, 550-559.

E

Elaine, N. (2008). *Biologie humaine*. Ed. E.R.P.I, Paris.

Elsan. (2024). Taux de CRP pour un cancer, comment savoir s'il faut s'inquiéter ? Repéré sur : <https://www.elsan.care/fr/nos-actualites/taux-de-crp-pour-un-cancer-comment-savoir-sil-faut-sinquieter>

Etim, N. N., Enyenihi, G. E., Williams, M. E., Udo, M. D et Offiong, E. E. A. (2013). Haematological parameters: Indicators of the physiological status of farm animals. *British Journal of Science*, 10(1).

F

Farges, O., Malassagne, B., Flejou, J. F., Balzan, S., Sauvanet, A et Belghiti, J. (1999). Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: A reappraisal. *Annals of Surgery*, 229(2), 210-215.

Fitoussi, A. (2010). *Chirurgie du cancer du sein, traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction*. Elsevier Masson Paris. Techniques Chirurgicales Gynécologie, p. 4, 293.

G

Gaceb, H., & Farid, C. (2017). *Le cancer du sein triple négatif chez des patientes algériennes: Étude épidémiologique et de génétique moléculaire*. Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene.

Gannon, L. M., Cotter, M. B et Quinn, C. M. (2013). The classification of invasive carcinoma of the breast. *Anticancer Therapy*, 13, 941-954.

Garbay, J. R. (1991). Anatomie du sein et de la région axillaire. In *Cancer du sein : chirurgie diagnostique curatrice et reconstructrice* (pp. 6-24). Paris : McGraw-Hill.

Guray, M et Sahin, A. A. (2006). Benign breast diseases: Classification, diagnosis, and management. *The Oncologist*, 11(5), 435-449.

H

Henaoui, L. (2015). *Épidémiologie, facteur de risque du cancer du sein : étude cas-témoins Wilaya de Tlemcen 2011-2012*. Université Abou Baker Belkaid.

Housni Alaoui, I. (2011). *Cancer du sein chez la femme âgée* [Thèse de doctorat en médecine]. Université Cadi Ayyad Marrakech.

I

Institut National du Cancer (INC). (2023). Baisse des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes. Effets indésirables et efficacité du traitement. Repéré sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/La-prise-en-charge-de-la-leucemie-lymphoide-chronique>

K

Keita, M. M. (2018). *Cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans au Mali : Profil épidémiologique et histopathologique* [Thèse de doctorat]. Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako. Repéré à : <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/2041?show=full>

Kheleil, R. (2020). *Caractéristiques des récurrences du cancer du sein CAC Ouargla 2015-2020* [Thèse de doctorat]. Université Kasdi Merbah Ouargla, Faculté de Médecine.

Kohler, C. (2011). *Cours des cellules sanguines*.

L

Lacroix-Triki, M et Penault-Llorca, F. (2017). Classification TNM pour le cancer du sein (8e édition). *Correspondances en Onco-Théranostic*, 6(3), 129-131.

Ligue Contre le Cancer (LCC). (2024). Les effets secondaires lors d'une chimiothérapie. Repéré sur : <https://www.ligue-cancer.net/articles/les-effets-secondaires-lors-dune-chimiotherapie>

M

Macgrogan, G. (2016). Anatomie pathologique des cancers du sein en phase précoce. In *Cancer du sein* (p. 35). Elsevier Masson SAS, France.

Marchal, C., Rangeard, L et Brunaud, C. (2005). Anemia impact on treatments of cervical carcinomas. *Cancer Radiothérapie*, 9, 87-95.

Marieb, N. E et Hoehn, K. (2015) . *Anatomie et physiologie humaines* (9e éd., traduit par Matray et al.).

Matray et al. (2018). *Thèse pour le doctorat en médecine.*

Moake, J. L. (2023). Comment le sang coagule-t-il ? Manuels MSD. Repéré sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/processus-de-coagulation/comment-le-sang-coagule-t-il>

Moussakova, L et Lachine, R. (1908). *Nouveaux horizons*, France, 762-766.

Moyret-Lalle, C., Pommier, R., Bouard, C., Nouri, E., Richard, G et Puisieux, A. (2016). Plasticité des cellules cancéreuses et dissémination métastatique. *Médecine/Sciences*, 32(8-9), 725-731. <https://doi.org/10.1051/medsci/2016320802>

N

Nait Bahloul, N. (2018). *Thèse de doctorat en sciences médicales : Étude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran* (p. 11).

Netter, F. (2007). *Atlas d'anatomie humaine* (4e éd.). Issy-les-Moulineaux : Masson, 548.

Nicole, J. S., Olivier, P et Jacques, C. (2009). Patient avec des tests hépatiques perturbés : que faire ?. *Revue Médicale Suisse : Pratique*, 5, 2410-2414.

Nkondjock, A et Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *MS Médecine Sciences*, 21(2), 175-180.

O

Omar, A. S. (2010). Traitement conservateur du cancer du sein à propos de 30 cas : expérience du service de chirurgie générale Hôpital militaire Avicenne (p. 259).

P

Pathak, D. R., Osuch, J et He, J. (2000). Breast carcinoma etiology; current knowledge and new insights into the effects of reproductive and hormonal risk factors in black and white populations. *American Cancer Society*, 88(5), 1230-1238.

Pavic, M et Gerome, P. (2013). *Hématologie*. ©UMVF-Université Médicale Virtuelle Francophone.

Plaziat-Decourcelle, A. (2009). *Les anticoagulants : mise au point en 2009* (Thèse de doctorat : Pharmacie). Université Henri Poincaré - Nancy 1.

S

Sciences pour tous. Université Claude Bernard Lyon 1. (n.d.). Repéré sur :
<https://sciencespourtous.univ-lyon1.fr/comment-les-tumeurs-cancereuses-pirant-le-systeme-sanguin-pour-se-repandre/hemostase-coagulation.php>

Sibih, S. (2019). *Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'Hôpital Militaire Avicenne-Marrakech* (Thèse de doctorat, Université Cadi Ayyad). Repéré à <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/2019.htm>

Sigal-Zafrani, B., Mac Grogan, G., Vincent-Salomon, A., Arnoud, L. (2007).
Enseignement post universitaire (EPU) Pathologie mammaire.

Sinna, H. P et Kreipeb, H. (2013). A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care (Basel)*, 8(2), 149-154.

Société Canadienne du Cancer (SCC). (2024). Lacticodéshydrogénase (LDH). Repéré sur :
<https://cancer.ca/fr/cancer-information/resources/glossary/l/lactate-dehydrogenaseldh>

T

Tahari, Z. (2008). *Étude histopathologique et immunohistochimiques des cancers mammaires : à propos de 50 cas* (Mémoire de magister, cancer et environnement). Univ. Oran.

Tan, P. H et Ellis, I. O. (2013). Myoepithelial and epithelial–myoepithelial, mesenchymal and fibroepithelial breast lesions: updates from the WHO Classification of Tumours of the Breast 2012. *Journal Clinical Pathologie*, 66, 465-470.

Tavassoli, F. A., & Devilee, P. (2003). *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. International Agency for Research on Cancer Press.

Thiébaux, A. (2024). Protéine C-réactive (CRP) : norme, taux élevé, inquiétant ?. *Le Journal des Femmes, Santé*. Repéré sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2506230-proteine-c-reactive-crp-elevee-basse-normale-test/>

Tortora, G. J et Derrickson, B. (2017). *Manuel d'anatomie et de physiologie humaine (7e éd.)*. De Boeck, Canada.

Transfusion. (2022). Notions d'hémostase. *Tout sur la transfusion*. Repéré sur : <https://www.toutsurlatransfusion.com/transfusion-sanguine/medecine-transfusionnelle/notions-d-hemostase>

V

Vander, L. (2001). *Human physiology: The mechanisms of body function*. Ed. I.S.B.N., New York.

Vargo-Gogola, T et Rosen, J. M. (2007). Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nat Rev Cancer*, 7, 659-672.

W

Washington, I. M et Hoosier, G. V. (2012). Chapter 3 - Clinical Biochemistry and Hematology. In *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* (pp. 57-116). Boston: Academic Press.