

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 Témouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département des sciences de la nature et de la vie



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

Thème

## **Impact de la chimiothérapie sur les biomarqueurs rénaux dans le cancer du sein**

**Présenté Par :**

- 1) Mlle BOUHADDA Douha
- 2) Melle. BENKHIRA Ferial
- 2) Melle. BOUCETTA Anfel

**Devant le jury composé de :**

Dr YAZIT	M C A UAT.B.B (Ain Témouchent)	Président
Dr KHOLKHAL	M C A UAT.B.B (Ain Témouchent)	Examinatrice
MCP TAHARI F.Z	M C A UAT.B.B (Ain Témouchent)	Encadrante

*Année Universitaire 2023/2024*

# Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

## **A ma mère**

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple des dévouements. Tu n'as jamais cessé de m'encourager et de prier pour moi .Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études .tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour ses enfants, en me guidant sur le bon chemin dans ma vie et mes études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

## **A mon père**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eus pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être. Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

## **A mon frère et ma sœur**

Abdessamed et Noor el yakine, qui m'ont toujours soutenu et cru en moi.

## **A ma famille,**

## **A mon binôme**

C'est mon amie qui me fait rire quand je ne peux pas, mon âme qui ne se lasse jamais de mes commérages avec elle, et ma sœur que je ne veux pas quitter...elle n'est pas comme les autres. ! Doha.

Et à tous ceux que j'aime et qui m'aiment...

**Feriel.**

## **Dédicace**

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail

Allah

### **A ma mère**

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple des dévouements. Tu n'as jamais cessé de m'encourager et de prier pour moi .Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études .tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour ses enfants, en me guidant sur le bon chemin dans ma vie et mes études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

### **A mon père**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eus pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être. Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

### **A mes frères**

Ali et mouhamed qui m'ont toujours soutenu et cru en moi

Oncle ALI ACHOURI, merci pour tous vos efforts. Que Dieu lui donne une vie longue et heureuse

A tous la famille ACHOURI

A mon binôme

C'est mon amie qui me fait rire quand je ne peux pas, mon âme qui ne se lasse jamais de mes commérages avec elle, et ma sœur que je ne veux pas quitter...elle n'est pas comme les autres. ! Ferial.

Et à tous ceux que j'aime et qui m'aiment...

**DOHA**

## *Dédicaces*

Au meilleur des beaux pères,

Tu me dirigeais toujours vers le bon chemin,

Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A ma très chère maman,

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et

L'exemple du dévouement, tu n'as pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Que vous trouvez en moi la source de leur fierté, Qu'Allah le tout puissant vous préserve,  
vous

Accorde santé et bonheur.

A ma chère tante BAKRETI KHEIRA, merci du fond du coeur de m'avoir soutenue je te suis  
infiniment reconnaissante.

A mes chères cousins et cousines : HOUSSEM, OUSSAMA, ILYES NOUSSAIBA, AMINA,  
NAWEL, AKILA ET MIMI A tous les membres de ma famille.

Anfel

# Remerciements

Avant tout, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mlle **TAHARI. F.Z**, nous la remercions pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent à Mr **YAZIT** et **Mme KHOLKHAL** pour avoir accepté de présider, juger et examiner notre travail.

Nos chaleureux remerciements aux Docteurs : **Dr Benkhalfoun A.** et **Dr khalafi H.** sans oublier : **Bencherrat M.** surveillance médicale , **Boudjemai H.** assistante médicale principale et **Ababsa I.** assistante sociale qui nous ont largement facilité les tâches et l'obtention d'informations surtout statistiques relatives à notre travail.

Nos remerciements vont également à tout le personnel de Service d'oncologie de l'EPH **Dr Benzerdjeb** pour leurs aides précieuses, leurs conseils et leurs gentillesse.

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

# SOMMAIRE

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Listes d'abréviations**

**Résumé**

**Introduction**

## **Chapitre I : Partie bibliographique**

1. Sein normal .....	2
1.1. Anatomie du sein .....	2
1.1.1. Configuration externe .....	3
1.1.2. Configuration interne.....	4
1.1.3. Vascularisation .....	4
1.2. Physiologie du sein .....	5
1.2.1. Principales hormones contrôlant la structure du sein .....	6
1.2.1.1. Œstrogènes .....	6
1.2.1.2. Progestérone .....	6
1.2.1.3. Prolactine .....	6
1.2.1.4. Ocytocine .....	6
2. Sein pathologique .....	7
2.1. Étapes de la cancérogenèse.....	7
2.1.1. Initiation tumorale.....	7
2.1.2. Agents de promotion.....	7
2.1.3. Progression tumorale.....	7

2.2. Différents types de cancers mammaires .....	8
2.2.1. Cancer <i>in situ</i> .....	9
2.2.2. Cancer infiltrant .....	9
2.2.2.1. Adénocarcinome canalaire infiltrant .....	9
2.2.2.2. Adénocarcinome lobulaire infiltrant .....	10
2.2.3. Adénocarcinome tubuleux .....	10
2.2.4. Carcinome médullaire .....	10
2.2.5. Maladie de Paget.....	10
2.3. Classification TNM.....	10
2.4. Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) .....	10
2.5. Extension des cancers mammaires.....	16
2.5.1. Extension locale.....	16
2.5.2. Envahissement ganglionnaire.....	16
2.5.3. Envahissement métastatique.....	16
3.1. Facteurs de risque intrinsèques.....	18
3.1.1. Sexe.....	18
3.1.2. Age.....	18
3.1.3. Antécédents familiaux et l'hérédité génétique.....	18
3.2. Facteurs de risque extrinsèques .....	19
3.2.1. Radiations ionisantes .....	19
3.2.2. Polluants environnementaux .....	19
3.2.3. Situation géographique et statut socio-économique.....	19
3.2.4. Alimentation.....	19
3.2.5. Alcool.....	19

3.2.6. Tabac .....	20
3.2.7. Obésité et surcharge pondérale.....	20
3.2.8. Sédentarité et activité physique.....	20
3.2.9. Hormones exogènes .....	20
4. Traitement .....	21
4.1. Traitement locorégionale.....	21
4.2. Traitement chirurgical.....	21
4.2.1. Chirurgie conservatrice .....	22
4.2.2. Chirurgie non conservatrice .....	22
4.2.3. Radiothérapie .....	22
4.3. Traitements systémiques.....	22
4.3.1. Chimiothérapie .....	22
4.3.1.1. Chimiothérapie adjuvante.....	23
4.3.1.2. Chimiothérapie néo-adjuvante.....	23
4.3.2. Hormonothérapie.....	23
4.3.2.1. TAMOXIFÈNE.....	24
4.3.2.2. Inhibiteurs de l'aromatase.....	24
4.3.3. Soins palliatifs.....	24
4.4. Thérapies ciblées .....	25
5. Biomarqueurs rénaux.....	25
5.1. Créatinine sérique .....	25
5.2. Urée sérique .....	26
5.3. Protéine C réactive (CRP).....	26
5.4. Protéine urinaire.....	26
5.5. Microalbuminurie.....	27



5.6. Acide urique sérique.....	27
5.7. Clairance de la créatinine.....	27
5.8. Électrolyte sérique .....	27
6. Biomarqueurs rénaux dans la détection des dommages induits par la chimiothérapie.....	28
7. Néphrotoxicité due à la chimiothérapie.....	29
7.1. Néphropathie uratique.....	29
7.2. Toxicité directe des substances sur le rein.....	30
7.2.1. Néphrotoxicité associée au cisplatine .....	30
7.2.1.1. Insuffisance rénale aiguë .....	30
7.2.1.2. Insuffisance rénale chronique.....	31
7.2.2. Néphrotoxicité associée au méthotrexate (MTX).....	31
7.2.3. Néphrotoxicité associée à la Mitomycine C .....	31
6.2.4. Néphrotoxicité associée aux Cyclophosphamide et ifosfamide.....	32
6.2.5. Néphrotoxicité associée aux Nitroso-urées.....	32

## **Chapitre II : Matériel et méthodes**

1. Matériel et méthodes.....	33
2. Recueil des données.....	33
3. Étude histopathologique.....	33
4. Détermination des paramètres biochimiques.....	35
4.1. Urée (spinreact).....	35
4.1.1. Principe de la méthode.....	36
4.1.2. Dosage de l'urée.....	36
4.2. Créatinine (spinreact).....	37
4.2.1. Principe de la méthode.....	37

4.2.2. Dosage de la créatinine.....	38
-------------------------------------	----

## **Chapitre III : Résultats et discussion**

1.1. Année de l'hospitalisation.....	40
1.1. Âge .....	40
1.3. Activité professionnelle .....	41
1.4. Niveau d'étude.....	42
1.5. État civil.....	42
1.6. Age de première grossesse.....	43
1.7. Allaitement.....	44
1.8. Contraception.....	44
1.9. Mode d'administration.....	45
1.10. Antécédents familiaux.....	45
2.étude clinique .....	46
2.1. Sien touché.....	46
2.2. Localisation de la tumeur.....	47
2.3. Classification TNM .....	48
2.4. Traitement chirurgical.....	50
2.5. Type histologique.....	50
2.6. Grade histopronostique SBR.....	51
3. Récepteurs hormonaux.....	52
4. Statut HRE2.....	52
5. Paramètres biochimiques.....	53
5.1. Urée.....	54
5.2. Créatinine.....	54

Conclusion .....	56
Les références bibliographiques .....	57
Annexe.....	58

## Résumé

Le cancer du sein est le plus abondant des cancers chez la femme quelle que soit son origine ethnique. Il représente la première cause de mortalité des femmes au monde notamment en Algérie.

Cette étude consiste à examiner les dossiers des patientes atteintes de cancer du sein au cours des cinq dernières années, depuis 2019 jusqu'à 2023, dans la wilaya d'Ain Témouchent. Notre but au cours de cette étude est de mettre en évidence les données épidémiologiques, cliniques et les effets indésirables des agents anticancéreux de chimiothérapie sur les biomarqueurs rénaux des patientes dosés avant la 1<sup>ère</sup>, 8<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> et 16<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie.

D'après la description de notre série de cas, nous avons remarqué que la tranche d'âge la plus touchée était de 40 à 65 ans. L'examen clinique a révélé que la majorité des patientes présentaient une atteinte du sein gauche avec 49% et du sein droit avec 47%.

Nous avons constaté lors de l'analyse histologique que le carcinome canalaire infiltrant était le plus dominant avec 81%. Le grade histopronostique (SBR) le plus abondant était le grade II avec 73%. Le marquage des récepteurs hormonaux nous avait démontré une positivité prédominante des RO et RP avec 29 cas. Outre cela, le Statut HER2 était négatif chez 37 patientes. Les taux d'urée et de créatinine ont représenté une augmentation progressive, de 0,21g/l à 0,28 g/l pour l'urée et de 7,28 mg/l à 8,83 mg/l pour la créatinine.

**Mots clés :** Cancer du sein, récepteurs hormonaux, HER2, urée, créatinine.

## الملخص

سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعاً بين النساء بغض النظر عن أصلهن العرقي أو الثقافي. وهو يمثل السبب الرئيسي لوفاة النساء في العالم، وخاصة في الجزائر.

تتكون هذه الدراسة من فحص ملفات المرضى المصابين بسرطان الثدي خلال السنوات الخمس الأخيرة، من 2019 إلى 2023، بولاية عين تموشنت. هدفنا خلال هذه الدراسة هو تسليط الضوء على البيانات الوبائية والسريرية والآثار الضارة لعوامل العلاج الكيميائي المضادة للسرطان على المؤشرات الحيوية الكلوية للمرضى الذين تم قياسهم قبل الدورة الأولى والثامنة والثانية عشرة والسادسة عشرة من العلاج الكيميائي.

ومن خلال وصف سلسلة الحالات التي قمنا بها، لاحظنا أن الفئة العمرية الأكثر تأثراً كانت من 40 إلى 65 عاماً. أظهر الفحص السريري أن غالبية المرضى أصيبوا بالثدي الأيسر بنسبة 49% والثدي الأيمن بنسبة 47%.

لاحظنا خلال التحليل النسيجي أن سرطان الأبنية المتسلل كان الأكثر انتشاراً بنسبة 81%. كانت درجة النذير النسيجي الأكثر وفرة (SBR) هي الدرجة الثانية بنسبة 73%. أظهر لنا تحديد المستقبلات الهرمونية إيجابية سائدة لـ OR و RP في 29 حالة. بالإضافة إلى ذلك، كانت حالة HER2 سلبية لدى 37 مريضاً. تمثل مستويات اليوريا والكرياتينين زيادة تدريجية، من 0.21 جم / لتر إلى 0.28 جم / لتر لليوريا ومن 7.28 ملجم / لتر إلى 8.83 ملجم / لتر للكرياتينين.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، مستقبلات الهرمون، HER2، اليوريا، الكرياتينين.

## **Abstract**

Breast cancer is the most common cancer in women regardless of their ethnic or cultural origin. It represents the leading cause of death for women in the world, particularly in Algeria.

This study consists of examining the files of patients with breast cancer over the last five years, from 2019 to 2023, in the wilaya of Ain Témouchent. Our goal during this study is to highlight the epidemiological, clinical data and adverse effects of anticancer chemotherapy agents on the renal biomarkers of patients measured before the 1st, 8th, 12th and 16th course of chemotherapy.

From the description of our case series, we noticed that the most affected age group was 40 to 65 years. The clinical examination revealed that the majority of patients had involvement of the left breast with 49% and the right breast with 47%.

We noted during histological analysis that infiltrating ductal carcinoma was the most dominant with 81%. The most abundant histoprognostic grade (SBR) was grade II with 73%. The marking of hormonal receptors showed us a predominant positivity of the OR and RP with 29 cases. Besides this, the HER2 status was negative in 37 patients. The levels of urea and creatinine represented a gradual increase, from 0.21g/l to 0.28 g/l for urea and from 7.28 mg/l to 8.83 mg/l for creatinine.

Key words: Breast cancer, hormone receptors, HER2, urea, creatinine.

## La liste d'abréviation

**ADN** : Acide désoxyribonucléique  
**BRCA** : Brest Cancer.  
**CCI** : Carcinome canalaire invasifs.  
**CLI** : Carcinome lobulaire invasifs.  
**CM**: Carcinome médullaire  
**CTNM**: Clinical Tumor Node Metastasis  
**ErbB2**: human epidermal growth factor receptor 2  
**FISH**: l'hybridation in situ en fluorescence  
**HER**: Human epidermal growth factor receptor  
**hER2**: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2  
**IHC** : l'immunohistochimie  
**INCA** : Institut national du cancer  
**JQI** : Quadrant des jonctions supérieures.  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PTNM** : Pathological Tumor Node Metastasis  
**QIE** : Quadrant inféro-externe.  
**QII** : Quadrant inféro-interne.  
**QSE** : Quadrant supéro-externe.  
**QSI** : Quadrant supéro-interne.  
**QSI** : Quadrant supéro-interne.  
**RO** : Récepteur à oestrogène.  
**RP** : Récepteur à progestérone  
**SBR** : Scarff-Bloom ET Richardson  
**TFG** : taux de filtration glomérulaire  
**TNM** : Tumor, Nodes, Metastasis  
**VEGFR**: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

## La liste des figures

<b>Figure 1.</b> Situation de la glande mammaire .....	2
<b>Figure 2.</b> Coupe para sagittale schématique passant par le mamelon de la glande mammaire.....	3
<b>Figure 3.</b> Représentation schématique des artères et des veines du sein .....	5
<b>Figure 4.</b> Les étapes de la cancérisation .....	8
<b>Figure 5.</b> Représentation schématique des différents types de cancer du sein .....	9
<b>Figure 6.</b> Processus cancéreux et influences des facteurs de risques .....	17
<b>Figure 7</b> Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation .....	40
<b>Figure 8.</b> Répartition des cas par tranche d'âge .....	41
<b>Figure 9.</b> Répartition des patientes selon la profession.....	41
<b>Figure 10.</b> Répartition des patientes en fonction du niveau d'étude.....	42
<b>Figure 11.</b> Répartition des patientes en fonction d'état civil.....	43
<b>Figure 12.</b> Répartition des cas selon l'âge de la 1ère grossesse.....	43
<b>Figure 13.</b> Répartition des patientes en fonction de l'allaitement.....	44
<b>Figure 14.</b> Répartition des patientes selon la prise de contraceptif.....	45
<b>Figure 15.</b> Distribution des patientes en fonction de la prise de mode d'administration.....	45
<b>Figure 16.</b> Répartition des patientes selon les Antécédents familiaux.....	46
<b>Figure 17.</b> Répartition des patientes selon le sein touché .....	47
<b>Figure 18.</b> Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur.....	47
<b>Figure 19.</b> Répartition des cas selon la classification TNM.....	49
<b>Figure 20.</b> Répartition des cas selon le traitement chirurgical.....	50
<b>Figure 21.</b> Répartition des patientes selon le type histologique.....	51



<b>Figure 22.</b> Répartition des patientes en fonction du grade SBR.....	51
<b>Figure 23.</b> Répartition des cas selon les récepteurs hormonaux RO et RP.....	52
<b>Figure 23.</b> Répartition des cas selon le statu HER2.....	53
<b>Figure 24.</b> Variation du taux de l'urée.....	54
<b>Figure 25.</b> Variation du taux de la créatinine.....	55

## LA LISTE DES tableaux

<b>Tableau 1.</b> Classification T (clinique [cT] et pathologique [pT]) .....	11
<b>Tableau 2.</b> Classification N clinique (cN), telle qu'évaluée par l'examen clinique et/ou l'imagerie .....	12
<b>Tableau 3.</b> Classification N pathologique (pN) .....	13
<b>Tableau 4.</b> Stade pronostique dit anatomique .....	14
<b>Tableau 5 :</b> Interprétation des résultats de l'évaluation du statut HER2 .....	35
<b>Tableau 6.</b> Réactifs utilisés pour tester urée .....	36
<b>Tableau 7.</b> Préparation des milieux réactionnels pour doser l'urée .....	37
<b>Tableau 8.</b> Réactifs utilisés pour tester la créatinine .....	38
<b>Tableau 9.</b> Préparation des milieux réactionnels pour doser l'urée .....	39

# ***Introduction***

Le cancer du sein est une maladie caractérisée par la croissance incontrôlée des cellules mammaires anormales. Ces cellules se multiplient de façon anarchique et forment une tumeur maligne dans le sein (**OMS, 2022**).

En Algérie, le cancer du sein est devenu un véritable problème de santé publique, il représente le type de cancer le plus fréquent chez les femmes, soit 43 % de cas cancer féminin (**Fermas et al., 2022 ; Hamdi et al., 2015**). L'incidence de cette pathologie maligne ne cesse d'augmenter, environ 14 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Ce type de cancer touche des femmes de plus en plus jeunes, il apparait chez de nombreuses algériennes avant l'âge de 40 ans. Environ 3500 décès par cancer du sein sont enregistrés en Algérie, il représente la première cause de mortalité par le cancer chez les femmes.

Le traitement qui a pour objectif de guérir la patiente est appelé traitement curatif. Cependant, si la guérison est impossible, il faut faire appel au traitement palliatif. La chimiothérapie est considérée comme étant un des traitements palliatifs du cancer, elle se résume à l'administration des médicaments qui ont pour rôle de détruire les cellules cancéreuses ou de les empêcher de se multiplier. La chimiothérapie peut entraîner des effets indésirables chez les patients, sa toxicité apparait dans le sang et se transmet ensuite au reste des organes du corps, notamment les reins.

La fonction rénale joue plusieurs rôles essentiels au maintien d'hémostasie, notamment : formation de l'urine, excrétion des déchets métaboliques, régulation des électrolytes et excrétion de l'acide et de l'eau, autorégulation de la pression artérielle (**Brunner et al., 2011**). L'évaluation de la fonction rénale se fait grâce à des examens biologiques pratiqués sur des échantillons de sang et d'urine. Ces examens sont appliqués avant chaque séance de chimiothérapie afin de surveiller l'effet de la chimiothérapie sur l'organe.

L'objectif de notre travail consiste à évaluer les variations des biomarqueurs rénaux durant la première, la huitième, la douzième et la seizième cure de chimiothérapie chez les patientes atteintes de cancer du sein.

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 épidémiologiques et les biomarqueurs rénaux des patientes atteintes de cancer du sein. 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*

---

## *Partie bibliographique*

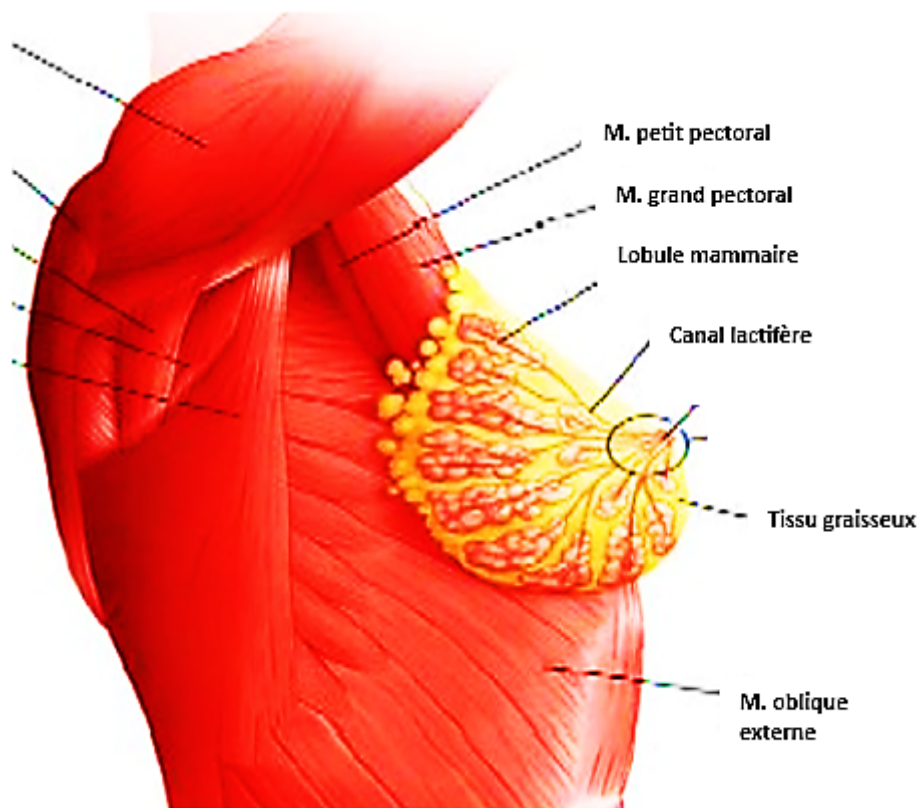
## 1. Sein normal

### 1.1. Anatomie du sein

Le sein est un organe très important chez la femme en raison de sa fonction biologique, qui est la production de lait permettant de nourrir le nouveau-né, ainsi que de sa fonction sexuelle liée à la féminité. Chez l'homme, en revanche, les seins restent immatures et n'ont aucun rôle fonctionnel.

Les seins, organes pairs situés au niveau du thorax, se trouvent devant le muscle pectoral de chaque côté. Ils s'étendent verticalement jusqu'à la clavicule et horizontalement de l'aisselle jusqu'au milieu du sternum. Les seins sont asymétriques et ne contiennent pas de muscles, étant soutenus par des ligaments (**figure 1**).

L'esthétique de cet organe est donc aussi importante que sa fonction biologique. Anatomiquement, le sein est composé à l'extérieur d'une peau péri-aréolaire, d'une aréole et d'un mamelon. À l'intérieur, il comprend la glande mammaire exocrine, ainsi que des tissus adipeux et conjonctifs (**INCA : Institut national du cancer.2018**).



**Figure 1.** Situation de la glande mammaire (Garby, 2008).

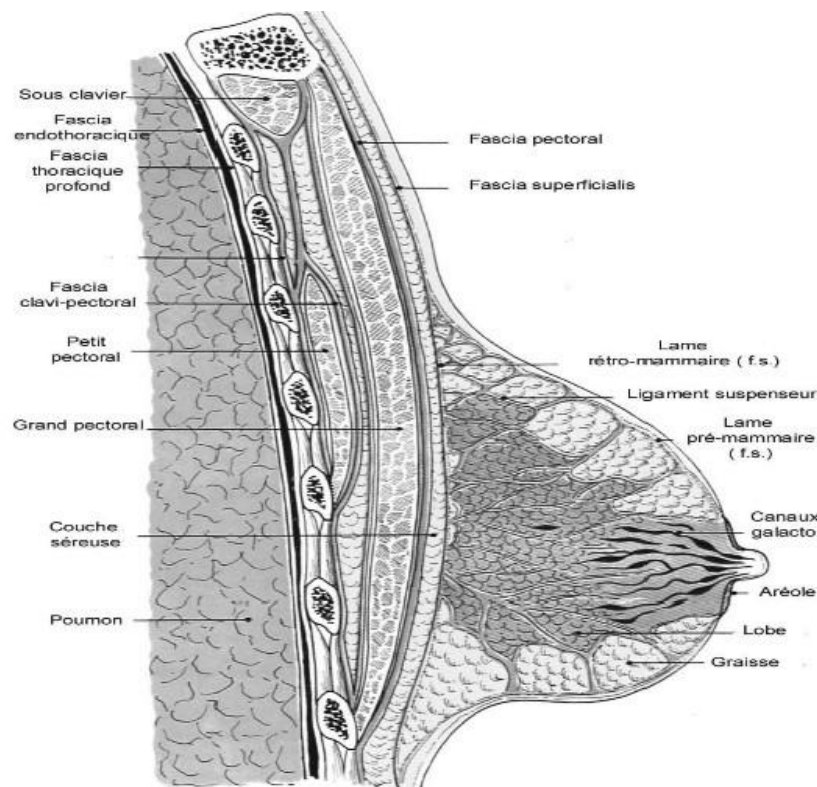
#### 1.2.1. Configuration externe

La configuration externe comporte trois zones, la zone périphérique, l'aréole et le mamelon.

La zone périphérique, dans son ensemble, la peau est lisse et souple ; glabre chez les femmes et les enfants, parsemée d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme, en particulier près de la ligne médiane. L'extrémité antérieure de la glande mammaire se distingue approximativement en rapport avec le troisième espace intercostal, formant ainsi l'aréole et le mamelon. Il y a un tissu adipeux plus ou moins développé sous ce plan cutané (**Garbay, 1991**).

L'aréole se termine par un disque assez régulier de 40 à 50 mm de diamètre qui entoure la base du mamelon. Elle est doublée par le muscle de l'aréole à sa face profonde et contient des glandes sudoripares et des glandes sébacées qui se déploient à sa face extérieure et forment les tubercules de Morgagni (**Garbay, 1991**).

Le mamelon 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. De couleur brunâtre similaire à celle de l'aréole, il possède à son extrémité une série de petits orifices correspondant à la fin des canaux galactophores (**Garbay, 1991**).



**Figure 2.** Coupe para sagittale schématisée passant par le mamelon de la glande mammaire (**Dilhuydy et al., 2001**).

### 1.2.2. Configuration interne

Chez les femmes, les glandes mammaires commencent à se développer pendant la puberté, formant une masse de tissu glandulaire blanc bleuâtre de forme irrégulière. De forme ronde, elles sont situées sur la face antérieure de la partie externe du muscle grand pectoral. Leur exposition est la suivante. Dos essentiellement plat. Face avant saillante et irrégulière, avec une série de crêtes, plus ou moins marquées. On appelle cela la crête fibroglandulaire de Durette, qui est attachée aux lamelles de tissu conjonctif formant le tissu sous-cutané du ligament de Cooper. Circonférence très irrégulière, avec une seule extension constante : l'extension axillaire. Cette extension entoure et envahit le bord inférieur du muscle grand pectoral, s'étendant plus ou moins dans le plan peu profond de l'aisselle (**Dilhuydy et al., 2001**).

### 1.1.3. Vascularisation

Les glandes mammaires sont vascularisées principalement par trois sources artérielles : les artères mammaires internes, les artères sous-clavières et les branches intercostales antérieures (figure 3). Les principales artères sont :

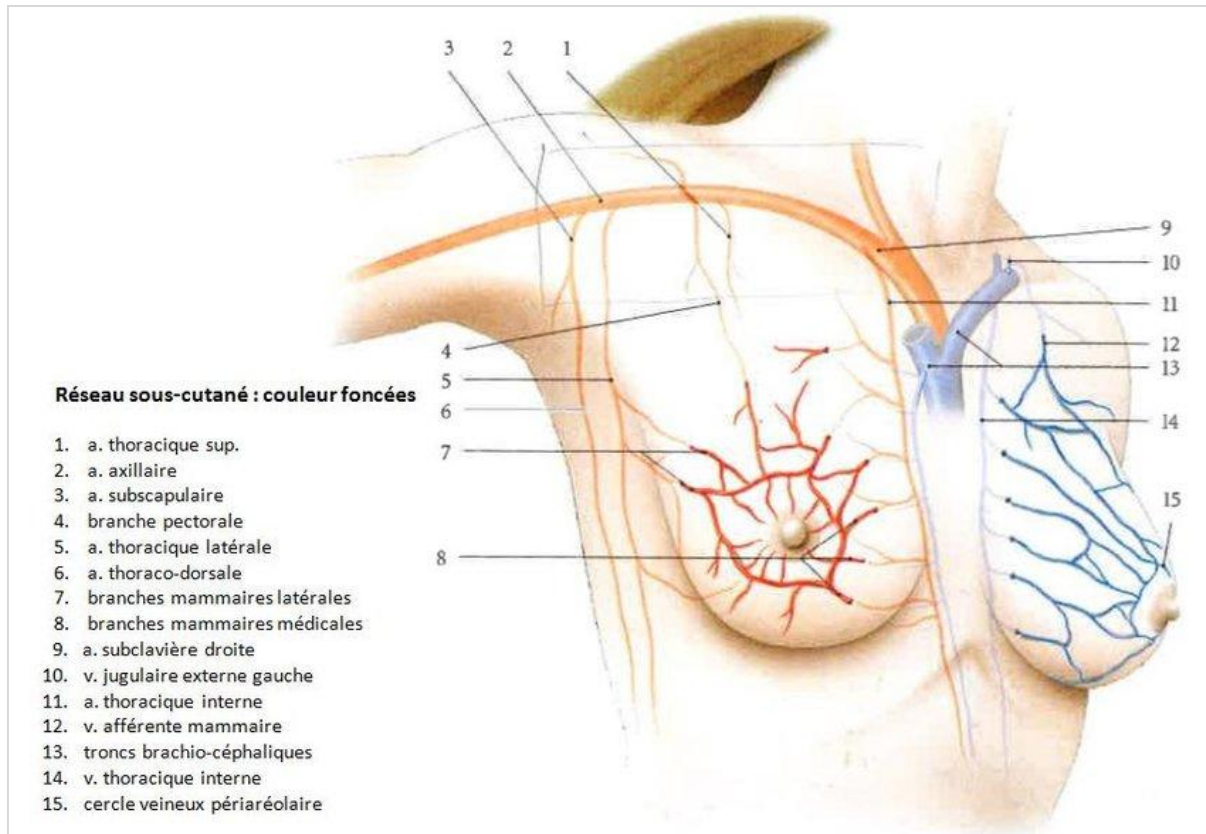
- L'artère sous-clavière, qui fournit des perforantes à l'intérieur du sein.
- Les branches intercostales de la paroi antérieure du sein.
- Les branches thoraciques de l'artère axillaire, qui irriguent le mouvement de l'épaule, les vertèbres thoraciques supérieures et inférieures, et la région sous-scapulaire.

L'artère mammaire externe dessert principalement les côtés latéraux et inférieurs de la glande mammaire. Pendant la grossesse, un réseau veineux superficiel, formant des anneaux veineux de Hallé, devient visible (figure 3).

Les veines profondes suivent les artères du même nom et se divisent en trois catégories :

- Les veines extra-mammaires communes, qui se jettent dans la veine axillaire.
- La veine mammaire interne, qui se jette dans le tronc veineux brachio-céphalique (TVBC).
- Les veines perforantes des muscles intercostaux, qui circulent dans le système azygos (**JABA, 2016**).





**Figure 3.** Représentation schématique des artères et des veines du sein

(Researchgate, 2019).

### 1.3. Physiologie du sein

Le sein est une glande exocrine qui reçoit des hormones et joue un rôle crucial dans la nutrition du nourrisson. Chez l'homme et la femme, le développement de la glande mammaire pendant l'embryogenèse est identique. Cependant, à la puberté, sous l'influence des œstrogènes produits par les ovaires, la progestérone, la prolactine, l'hormone de croissance et les gonadostimulines, la glande mammaire commence à se développer et à fonctionner. Ces hormones, impliquées dans la lactation, régulent le métabolisme des stéroïdes et influencent le développement mammaire. Après la puberté, les cycles menstruels, la grossesse et la lactation continuent de stimuler la croissance et la régression de la glande mammaire (JABA, 2016).

En effet, l'examen des grandes périodes de la vie d'une femme, permet l'observation des changements notables. À la puberté, les œstrogènes accélèrent la croissance des seins. La taille, la densité et le volume des seins sont étroitement liés au cycle menstruel. Pendant la grossesse, la glande mammaire se développe considérablement pour atteindre une capacité maximale de

production de lait. Pendant l'allaitement, les seins augmentent de volume en raison de la grande production de lait par les cellules laticifères. À la ménopause, les seins deviennent moins fermes et les grossesses passées provoquent un affaissement accentué par un relâchement musculaire.

Ces changements physiologiques sont normaux et il est important de les distinguer des changements pathologiques tels que les cancers.

### **1.2.1. Principales hormones contrôlant la structure du sein**

#### **1.2.1.1. Œstrogènes**

Produits par les ovaires dans la première phase du cycle menstruel, ils jouent un rôle crucial dans la croissance des seins en régulant la prolifération et la division des cellules mammaires. Après l'ovulation, la concentration d'œstrogènes diminue et le sein revient à sa taille habituelle. En cas de grossesse, la quantité d'œstrogènes reste élevée pour continuer le développement des seins en vue de l'allaitement. L'absence d'œstrogènes à la ménopause entraîne la déshydratation du tissu conjonctif du sein, réduisant ainsi son élasticité (**Sherwood, 2011**).

#### **1.2.1.2. Progestérone**

Produite par les ovaires (corps jaune) pendant la deuxième phase du cycle menstruel après l'ovulation, elle maintient le bon fonctionnement des tissus mammaires hypertrophiés par les œstrogènes. Lorsqu'une grossesse survient, la concentration de progestérone reste élevée pour réguler le développement des tissus glandulaires, favorisant ainsi l'allaitement (**Sherwood, 2011**).

#### **1.2.1.3. Prolactine**

Essentielle pour le développement des glandes mammaires pendant la puberté, en collaboration avec les œstrogènes et la progestérone, elle a une action laconique pendant la grossesse et après l'accouchement, favorisant la production de lait au niveau des lobules mammaires. Cette sécrétion est contrôlée par le PRF (Prolactin Releasing Factor), un stimulateur, et le PIF (Prolactin Inhibiting Factor), un inhibiteur (**Sherwood, 2011**).

#### **1.2.1.4. Ocytocine**

Produite par l'hypothalamus et libérée par la posthypophyse, elle agit sur les muscles lisses de l'utérus et les glandes mammaires. La contraction des cellules myoépithéliales entourant les acini permet l'éjection du lait par les canaux galactophores. La prolactine et l'ocytocine ne sont

maintenues que si une tétée est présente ; au fur et à mesure que le bébé tète, l'éjection et la production de lait augmentent (Sherwood, 2011).

## 2. Sein pathologique

### 2.1. Étapes de la cancérogenèse

Les cancers du sein se développent à partir de l'épithélium du canal galactophore terminal, juste avant le lobule ou l'unité ductulolobulaire. Leur genèse suit le même schéma que les autres cancers (figure 4) (Housni Alaoui, 2011).

#### 2.1.1. Initiation tumorale

L'initiation tumorale implique des agents physiques comme les radiations ionisantes et des facteurs de prédisposition génétique, notamment les gènes BRCA1 et BRCA2. Cela peut entraîner deux types de mutations : l'activation d'un proto-oncogène (gène HER-2) ou l'inhibition d'un anti-oncogène (gène p53) (Housni Alaoui, 2011).

#### 2.1.2. Agents de promotion

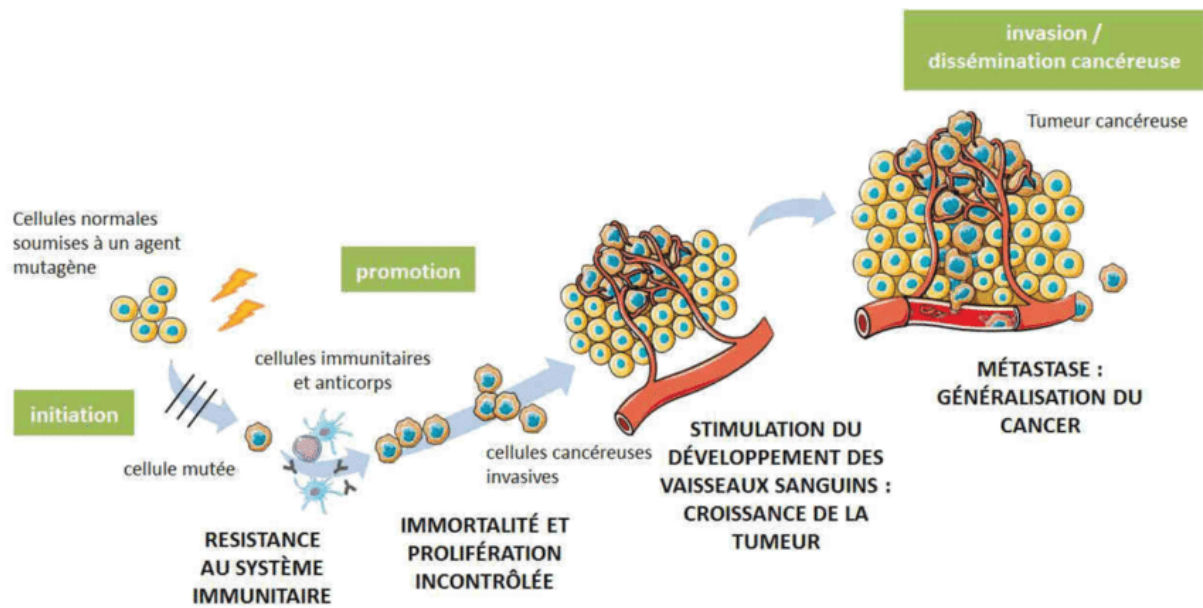
Les agents de promotion favorisent la progression tumorale. Ces agents incluent les niveaux hormonaux, principalement le taux d'œstrogènes circulants, la contraception hormonale et la nutrition. Ils modifient l'environnement hormonal, influençant ainsi la fréquence et l'agressivité des cancers du sein.

#### 2.1.3. Progression tumorale

Les lésions bénignes constituent les étapes successives menant au cancer invasif. Ces états précancéreux incluent :

- Hyperplasie simple : augmentation des couches cellulaires,
- Hyperplasie atypique : présence d'anomalies cytologiques,
- Cancer *in situ* : de type canalaire ou lobulaire, respectant la membrane basale.

L'étape finale est le franchissement de la membrane basale, marquant le début des cancers invasifs. La dissémination métastatique est cruciale dans l'évolution des cancers du sein, car elle détermine la stratégie thérapeutique (Cabarro, 2000).



**Figure 4.** Les étapes de la cancérisation (Aline Mongis, 2017).

La cellule cancéreuse acquiert des caractéristiques bien précises qui lui permettent d'assurer chacune des étapes précédentes (figure 4) (Hanahan et Weinberg, 2011).

- \* Une autosuffisance en facteurs de croissance permettant aux cellules de proliférer de manière illimitée ;
- \* Une insensibilité aux signaux extérieurs avec perte de l'inhibition de Contact ;
- \* Une invasion des tissus et formation des métastases ;
- \* un potentiel de réplication illimitée ;
- \* Une induction de l'angiogenèse ou néo angiogenèse : formation anormale de vaisseaux nécessaire à l'alimentation cellulaire ;
- \* Un échappement à la mort cellulaire programmée où l'apoptose.

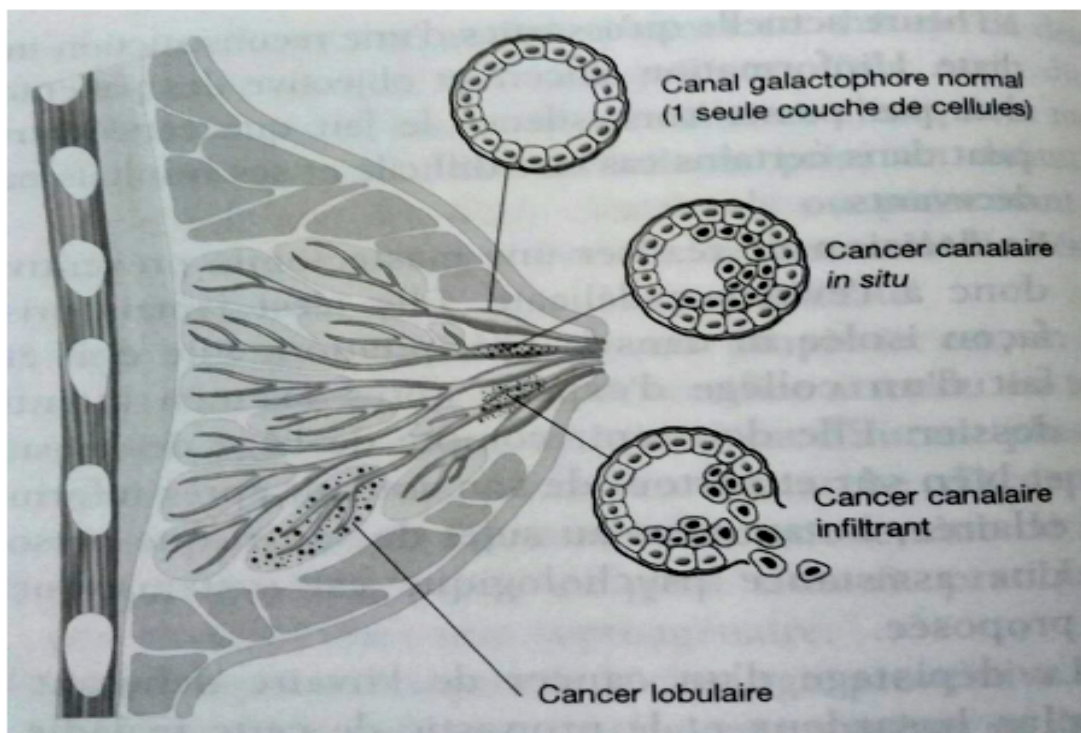
## 2.2. Différents types de cancers mammaires

Certaines pathologies, y compris le cancer, peuvent affecter le sein. L'une des caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui, au lieu d'être éliminées normalement, peuvent envahir les parties adjacentes du corps et se propager à d'autres organes, formant ainsi des métastases (Moustoifa, 2010).

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, c'est-à-dire que son apparition peut être influencée par plusieurs facteurs. Ces facteurs sont appelés facteurs de risque (**Frikha et Chlif, 2021**).

### 2.2.1. Cancer *in situ*

La prolifération épithéliale maligne se situe dans la lumière du canal galactophorique (carcinome intracanaire, représentant 85 % à 90 % des carcinomes *in situ*) ou des acini situés dans les lobules (carcinome intra lobulaire, représentant 10 % à 15 % des cas) (figure 5). Cependant, la membrane basale reste toujours intacte, et il n'y a pas d'infiltration (**Loriot et Mordant, 2011**).



**Figure 5.** Représentation schématique des différents types de cancer du sein (**Bicar, 2018**).

### 2.2.2. Cancer infiltrant

Ce type de cancer envahit le tissu mammaire en franchissant la membrane basale. Il existe plusieurs types histologiques de ce cancer :

#### 2.2.2.1. Adénocarcinome canalaire infiltrant

C'est le type le plus fréquent, représentant 75 % des cas. Les cellules tumorales s'organisent en travées, en massifs et en formations glandulaires (figure 5) (**Loriot et Mordant, 2011**).

### 2.2.2.2. Adénocarcinome lobulaire infiltrant

Les cellules carcinomateuses s'agencent en file indienne, avec un aspect en cible autour des canaux galactophores, représentant 5 % à 10 % des cas. Les noyaux sont réguliers et le nombre de mitoses est faible (**Loriot et Mordant, 2011**).

### 2.2.3. Adénocarcinome tubuleux

Les cellules carcinomateuses s'organisent uniquement en formations glandulaires. Les noyaux sont réguliers et le nombre de mitoses est faible, ce qui en fait un cancer de bon pronostic (**Loriot et Mordant, 2011**).

### 2.2.4. Carcinome médullaire

Le stroma est riche en lymphocytes et il n'y a pas de glandes ni de lésions de carcinome intracanalaires. Ce type de cancer est également de bon pronostic (**Loriot et Mordant., 2011**).

### 2.2.5. Maladie de Paget

Il s'agit d'un carcinome canalaire *in situ* qui peut se propager à l'aréole ou au tissu mammaire plus profond. Cliniquement, il se manifeste par une croûte formant au niveau du mamelon et de l'aréole, avec un érythème sous-jacent ressemblant à un eczéma ((**Loriot et Mordant., 2011**).

## 2.3. Classification TNM

La classification TNM est la plus fréquemment utilisée, elle repose sur 3 critères :

«T» pour la taille et l'infiltration de la tumeur, allant de Tx (tumeur non évaluable) à T4 (tableau 1).

«N» pour le degré d'envahissement des ganglions lymphatiques, allant de Nx (envahissement des ganglions non évaluable) à N3 (tableau 2 et tableau 3).

« M » pour la présence ou non de métastases à distance ; avec Mx (renseignements insuffisants pour classer les métastases), M0 (absence de métastase) 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 infiltrant sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
T1	Tumeur $\leq 20$ mm
T1mi	Tumeur $\leq 1$ mm
T1a	Tumeur $> 1$ mm et $\leq 5$ mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)
T1b	Tumeur $> 5$ mm et $\leq 10$ mm
T1c	Tumeur $> 10$ mm et $\leq 20$ mm
T2	Tumeur $> 20$ mm et $\leq 50$ 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 œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
	T4a + T4b
T4c	Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/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	Micro métastase (< 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 ( $\leq 0,2$ mm)
pN0(mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
pN1	
pN1mi	Micro métastase ( $\approx 200$ cellules soit $> 0,2$ mm et $\leq 2$ 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 $\geq 10$ 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).

Stade 0 correspond au cancer in situ. La tumeur reste localisée au niveau du canal où elle a pris naissance. La tumeur est non infiltrant, elle ne pas dépasser la membrane basale.

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

Stade II es représenté par deux types de tumeurs :

Tumeur  $\leq 5$  cm avec envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou atteinte des ganglions sentinelles mammaires internes, sans métastases ;

Tumeur  $> 2$  cm, sans atteinte ganglionnaire, sans métastases.

Il existe les stades IIA et IIB.

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 des ganglions sus-claviculaires homolatéraux,

Tumeur avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau ; ou tumeur inflammatoire ;

Tumeur  $> 5$  cm avec envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou atteinte des ganglions sentinelles mammaires internes.

Il existe les stades IIIA, IIIB et IIIC.

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	IIB
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

#### 2.4. Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

Le grade SBR comprend trois grades I II III, obtenu par l'addition de trois critères architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés en 1, 2 et 3 (**Baillet, 2015**) :

- 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

- 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

- 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**).

## 2.5. Extension des cancers mammaires

Le diagnostic du cancer du sein varie selon la localisation de la tumeur, la taille de la glande, la morphologie de la patiente et la qualité du dépistage. La taille de la tumeur primitive au moment du diagnostic est un facteur clé pour la survenue des métastases et le pronostic global. Le quadrant supéro-externe est le site le plus fréquent des cancers du sein (38,5 % des cas), suivi par la région centrale.

### 2.5.1. Extension locale

L'extension locale de la tumeur se fait par trois voies :

- Extension directe au tissu glandulaire et graisseux voisin,
- Propagation par les canaux galactophores vers le mamelon (notamment pour les cancers intracanaux),
- Diffusion par les canaux lymphatiques vers les ganglions satellites et les veinules voisines vers le système cave supérieur (**Cabarrot, 2000**).

### 2.5.2. Envahissement ganglionnaire

L'envahissement des ganglions axillaires permet d'évaluer le risque de dissémination métastatique pour chaque patiente.

### 2.5.3. Envahissement métastatique

Le risque de métastases synchrones ou métachrones augmente proportionnellement à la taille de la tumeur. Tous les organes peuvent être affectés, mais les métastases touchent plus fréquemment le squelette, l'appareil pleuro-pulmonaire, et dans une moindre mesure, le foie et le cerveau (**Iwatsuki et al., 2010**).

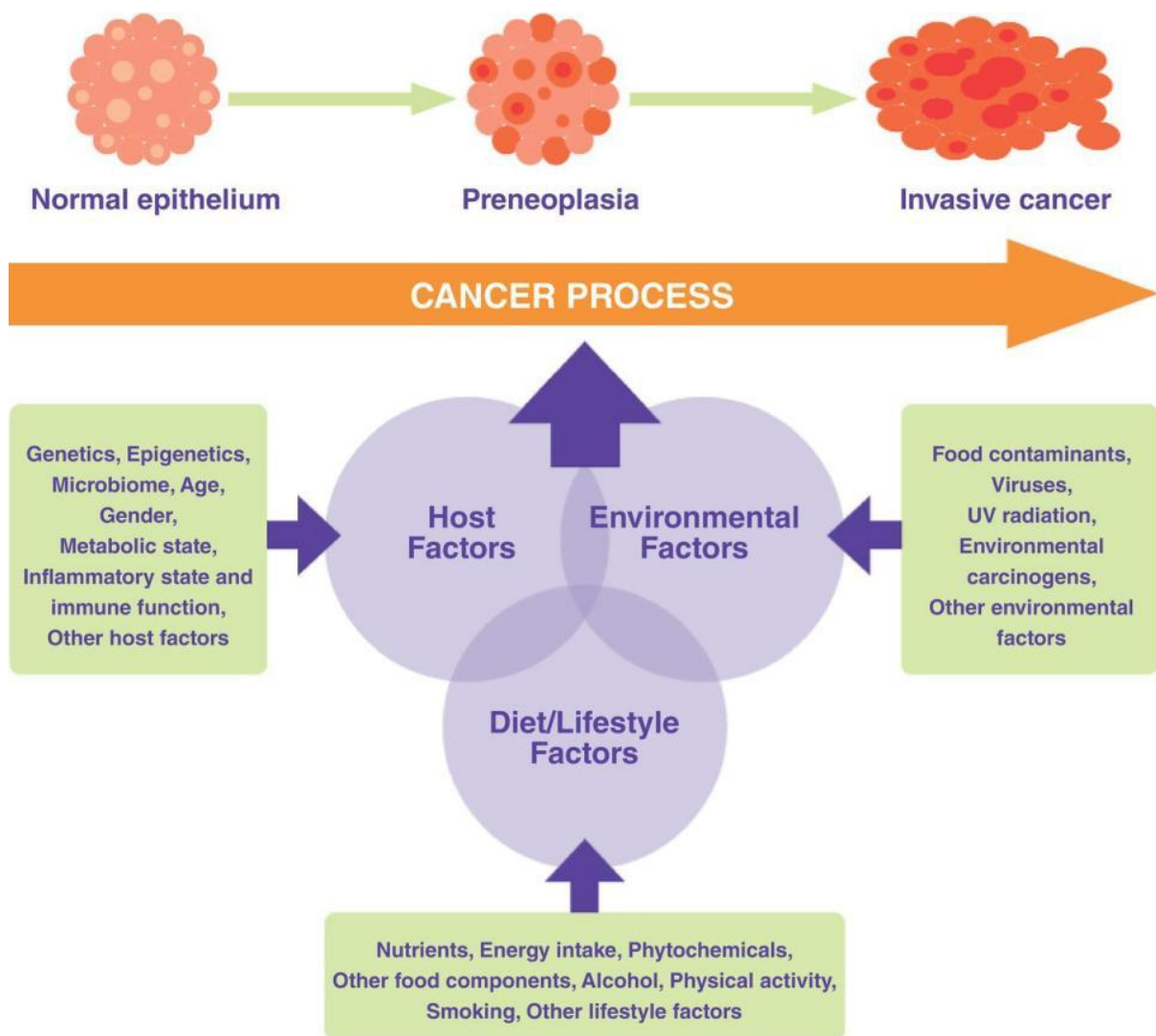
Les cellules disséminées dans l'organisme, à l'origine des métastases, constituent la maladie résiduelle infra clinique. Ce concept renforce l'importance des traitements systémiques adjuvants en complément de la chirurgie et de la radiothérapie (**Cabarrot., 2000**).

## 3. Facteurs de risques

Certaines pathologies, y compris le cancer, peuvent affecter le sein. L'un des traits caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui, au lieu d'être éliminées normalement, peuvent envahir des parties adjacentes du corps et se propager à

d'autres organes pour former des métastases (Moustoifa, 2010).

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, ce qui signifie que son apparition peut être influencée par plusieurs facteurs. On parle alors de facteurs de risque (figure 6) (Frikha et Chlif, 2021). Ces facteurs peuvent être intrinsèques, c'est-à-dire propres à l'individu (âge, sexe, hérédité génétique, etc.), et ne peuvent pas être modifiés. Il existe également des facteurs de risque extrinsèques (environnement, mode de vie) sur lesquels on peut parfois agir pour diminuer le risque de survenue du cancer (Sun et al., 2017 ; Judith, 2019).



**Figure 6.** Processus cancéreux et influences des facteurs de risques (World Cancer Research Fund International, 2007) (WCRFI, 2007).

### 3.1. Facteurs de risque intrinsèques

### 3.1.1. Sexe

Être une femme augmente considérablement le risque de développer un cancer du sein. En effet, moins de 1 % des cancers du sein touchent les hommes. Cela s'explique par le fait que les femmes développent une glande mammaire et sont plus exposées aux hormones, notamment aux œstrogènes, que les hommes (**INCa, 2016 ; Globocan, 2012 ; Judith, 2019**). Plusieurs études ont montré que le risque de cancer du sein augmente de 10 à 20 % chez les femmes ayant une puberté précoce (avant 12 ans) et une ménopause tardive (après 55 ans) (**Brinton et al., 1988 ; Hsieh et al., 1990 ; Judith, 2019 ; Kvale et Heuch, 1988**). La nulliparité et une grossesse tardive sont également des facteurs de risque, tandis que l'allaitement et la multiparité sont considérés comme protecteurs (**CGHFBC, 2002 ; Judith, 2019 ; Rosero-Bixby et al., 1987**).

### 3.1.2. Age

Selon l'Europe Cancer Information System (ECIS), l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, près de 80 % des cancers du sein survenant chez les personnes de plus de 50 ans (**ECIS ; INCa., 2016 ; Judith., 2019**). Bien que plus rare, le cancer du sein peut également survenir chez des patientes plus jeunes (moins de 45 ans), représentant 12 à 20 % des cas (**INCa, 2016 ; Judith, 2019 ; Liebens et al., 2008**).

### 3.1.3. Antécédents familiaux et l'hérédité génétique

Selon l'INCa, environ 20 % à 30 % des cas de cancer du sein sont liés à des antécédents familiaux. Le risque de développer un cancer du sein est plus élevé chez les femmes ayant plusieurs cas dans l'une des deux branches parentales (paternelle ou maternelle). L'âge auquel la maladie survient est également important : plus la maladie survient tôt, plus le risque est élevé. Ce risque est également influencé par le degré de parenté. Par exemple, le risque est doublé si une mère, une sœur ou une fille est atteinte de cancer du sein, et moindre s'il s'agit d'une grand-mère, d'une tante ou d'une nièce (**Brewer et al., 2017 ; Colditz et al., 1993 ; INCa, 2016 ; Judith, 2019**).

Parmi les patientes atteintes de cancer du sein, 5 % à 10 % des cas sont héréditaires et dus à des facteurs génétiques. On parle alors de prédispositions génétiques. Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, par exemple, augmentent le risque de cancer du sein de 30 % à 80 %

(Antoniou et al., 2003 ; Judith, 2019 ; Mikiel et al., 1994 ; Wooster et al., 1995 ).

### **3.2. Facteurs de risque extrinsèques**

#### **3.2.1. Radiations ionisantes**

Le sein est un organe particulièrement sensible aux cancers après une radiothérapie. L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque environnemental bien établi pour le cancer du sein. Les femmes exposées aux radiations ionisantes pendant la puberté sont les plus vulnérables (Cosset J.M et al., 2016 ; Frikha et Chlif., 2021).

#### **3.2.2. Polluants environnementaux**

Un risque accru de cancer du sein est associé à l'exposition à des polluants organochlorés, tels que les polychlorobiphényles (PCB), le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et les dioxines. Ces composés sont reconnus comme perturbateurs endocriniens (Frikha et Chlif, 2021 ; Rodgers et al., 2018).

#### **3.2.3. Situation géographique et statut socio-économique**

L'incidence du cancer du sein est plus élevée dans les pays développés que dans le reste du monde (Ferlay et al., 2014 ; Judith, 2019 ; Parkin, 2004). De plus, le statut socio-économique a un impact sur le risque de survenue du cancer du sein : un statut socio-économique plus élevé, avec des revenus et un niveau d'éducation plus importants, est associé à un risque accru (Judith, 2019 ; Robert et al., 2004).

#### **3.2.4. Alimentation**

Plusieurs études ont exploré le lien entre l'alimentation et le risque de cancer du sein (Catsburg et al., 2015 ; Howe et al., 1990; Pala et al., 2009; Terry et al., 2002). Bien que les résultats varient, une alimentation riche en graisses, en viandes rouges et pauvre en légumes semble être associée à un risque accru de cancer du sein (Dandamudi et al., 2018).

#### **3.2.5. Alcool**

La consommation d'alcool est un facteur de risque reconnu pour le cancer du sein (Hamajuma et al., 2002). Une consommation d'alcool  $\geq 45$  g/jour augmente le risque de 1,45 fois (Hamajuma et al., 2002 ; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2010 ; Vieira et al., 2018).

### 3.2.6. Tabac

Certaines études n'ont trouvé aucune association entre le tabagisme et le cancer du sein, tandis que d'autres, plus récentes, montrent un risque accru en cas de tabagisme, surtout si celui-ci a eu lieu entre la ménarche et la première grossesse (Braga et al., 1996; Dossus et al., 2014 ; Jones et al., 2017 ; Judith, 2019; London et al., 1989 ; Luo et al., 2011 ).

### 3.2.7. Obésité et surcharge pondérale

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque de cancer du sein chez les femmes, particulièrement chez celles ménopausées sans traitement hormonal substitutif. Ce lien s'explique en partie par l'augmentation des taux d'œstrogènes circulants chez les femmes ménopausées et leur diminution chez les adolescentes en surpoids en raison des cycles anovulatoires (Key et al., 2002, 2003 ; Laudisio et al., 2018 ; Morimoto et al., 2002 ; Stoll, 1988 ; Tehar et al., 2005 ; Yong et al., 1996).

### 3.2.8. Sédentarité et activité physique

Selon l'INCa, un mode de vie sédentaire, caractérisé par une dépense énergétique minimale, a des effets néfastes sur la santé. À l'inverse, l'activité physique est un facteur protecteur contre le cancer du sein (Friedenreich et Cust, 2008).

### 3.2.9. Hormones exogènes

L'exposition hormonale exogène, telle que les contraceptions orales contenant des œstrogènes et de la progestérone, et les traitements hormonaux substitutifs (THS), est un facteur de risque de cancer du sein (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007). Certaines études montrent une augmentation des risques avec une contraception orale prolongée, tandis que d'autres ne trouvent aucune corrélation (CGHFBC, 1996 ; Kumle et al., 2002 ; Kahlenborn et al., 2006 ; Mørch et al., 2017). Une étude danoise a montré une augmentation du risque de 20 %, risque qui peut diminuer après un arrêt de plus de 10 ans (CGHFBC, 1996 ; Rosenberg et al., 2009).



En ce qui concerne les THS, il a été démontré à plusieurs reprises qu'ils constituent un réel facteur de risque pour le cancer du sein, notamment en augmentant la densité mammaire (**Azam et al., 2018 ; Chlebowski et al., 2003 ; Li et al., 2003**).

La reconnaissance de ces facteurs de risque a permis d'établir des programmes de prévention visant à réduire l'incidence du cancer du sein (**La Ligue contre le Cancer LCC, 2018**).

#### **4. Traitement**

Le traitement du cancer du sein nécessite une coordination étroite entre différentes disciplines médicales et paramédicales car il associe, en fonction des besoins, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et nouveaux traitements ciblés. Ces différents traitements peuvent être utilisés seuls ou, plus souvent en association.

Le choix d'un traitement particulier dépend de différents facteurs, dont les plus importants sont :

- Le type de cancer du sein,
- L'envahissement ou non des ganglions,
- La présence ou non de récepteurs hormonaux à la surface des cellules cancéreuses,
- La présence ou non de métastases dans d'autres organes,
- L'âge de la personne et son état général (**Petiot et Herisson, 2002**)

##### **4.1. Traitement locorégionale**

Chez des patientes en état de rémission de leur maladie métastatique, un traitement locorégional du sein peut être envisagé par chirurgie et/ou radiothérapie. Des études rétrospectives ont montré que l'exérèse de la tumeur mammaire chez des patientes métastatique sélectionnées améliorerait la survie (**Badwe et al., 2013**).

##### **4.2. Traitement chirurgical**

Concernant le traitement chirurgical, la conservation mammaire est privilégiée, le choix entre une mastectomie partielle ou totale étant fait en fonction des possibilités d'exérèse en berges saines. En cas de mastectomie totale, la reconstruction mammaire immédiate n'est pas recommandée si une radiothérapie ou une chimiothérapie postopératoire est prescrite.

L'exploration chirurgicale des ganglions axillaires est systématique en cas de cancer invasif (**Gustave Roussy, 2014**).

#### 4.2.1. Chirurgie conservatrice

Mastectomie partielle (tumorectomie ou quadrantectomie). Elle consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent, de façon à conserver la plus grande partie du sein. Un ou plusieurs clips radio-opaques sont laissés en place lors de l'intervention et permettent de guider l'irradiation postopératoire (**Gustave Roussy, 2014**).

#### 4.2.2. Chirurgie non conservatrice

Mastectomie totale, elle consiste à retirer la totalité du sein, y compris l'aréole et le mamelon. La femme est informée des modalités techniques de la reconstruction mammaire. En cas de mastectomie totale, si une radiothérapie et/ou chimiothérapie postopératoires sont indiquées, la reconstruction immédiate n'est pas recommandée (**Gustave Roussy, 2014**).

#### 4.2.3. Radiothérapie

La radiothérapie fait parties du traitement locorégional habituel du cancer du sein. Elle est aussi utilisée pour le traitement des métastases osseuses ou cérébrales de ce cancer. Les radiations induisent la formation de radicaux libres au sein du matériel cellulaire, ces radicaux libres induisent eux-mêmes des coupures sur les brins d'ADN et donc une mort cellulaire. Elle est fragmentée en séances quotidiennes à raison de quatre à cinq séances par semaine ; la radiothérapie se déroule donc généralement sur une période de six à sept semaines (**Laueriere, 2006**).

#### 4.3. Traitements systémiques

En phase métastatique, les choix du traitement sont guidés par :

- Le statut HER et des récepteurs hormonaux de la tumeur et des métastases ;
- La durée de l'intervalle libre sans rechute ;
- L'existence de symptômes ou pas ;
- Les traitements antérieurs effectués ;
- L'état général du patient, ses préférences.

### 4.3.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation de médicaments anticancéreux agissant sur les mécanismes de la division cellulaire. Elle est prescrite pour les carcinomes in situ en détruisant ou en empêchant les cellules cancéreuses de se multiplier. En fonction des substances utilisées, il existe différents modes d'action : certains médicaments empêchent la division cellulaire et d'autres bloquent le cycle de croissance des cellules. Ces médicaments sont administrés aux patientes par voie orale, ou par perfusion intraveineuse. Elle doit être débutée 2 à 6 semaines après la chirurgie. Les études ont montré qu'au-delà de 8 semaines, la chimiothérapie serait moins efficace (Arnaud et al., 2013).

#### 4.3.1.1. Chimiothérapie adjuvante

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants : une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire, une taille tumorale supérieure ou égale à 2 cm, un grade histologique élevé (SBR II ou III), l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, un âge au diagnostic de moins de 35 ans (Arnaud et al., 2013).

#### 4.3.1.2. Chimiothérapie néo-adjuvante

C'est une chimiothérapie qui précède l'acte chirurgical. Elle est réalisée en cas de tumeur trop volumineuse afin de diminuer la taille tumorale et permettre une chirurgie conservatrice ou en cas de tumeur inflammatoire. Le type de protocoles est à adapter à l'âge physiologique de la patiente (Arnaud et al., 2013).

Les effets indésirables de la chimiothérapie Selon le type de médicament administré, peuvent être les suivants :

- Prise de poids, fatigue ;
- Anémie, leucopénie, thrombopénie, perturbation du bilan hépatique ;
- Perte d'appétit, nausées ou vomissements, constipation ou diarrhée,
- Stomatites, aphtes ;
- Ongles abîmés ;
- Perturbation du cycle menstruel, aménorrhée, infertilité ;

### 4.3.2. Hormonothérapie

Une hormonothérapie est indiquée dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles. Une tumeur est considérée comme hormonosensible (RH+) lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les œstrogènes (RE+) et/ou pour la progestérone (RP+). Environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles (**Namer et al., 2005**).

#### 4.3.2.1. TAMOXIFÈNE

L'hormonothérapie adjuvante de référence a longtemps été le TAMOXIFÈNE (TAM) aussi bien chez la femme non ménopausée que chez la femme ménopausée. Le TAM est un anti œstrogène prescrit à la dose de 20mg/j. L'efficacité de cette molécule est étudiée régulièrement depuis 20 ans. Le TAM permet une diminution du risque annuel de rechute de 41%, risque annuel de décès de 34% observée encore 15 ans après le diagnostic, indépendamment de l'âge, du statut ménopausique, du statut ganglionnaire et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante. Le TAM en adjuvant permet également une diminution de 39% du risque de cancer controlatéral. Récemment, le TAM a été mis au second plan chez les patientes ménopausées par l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase. (**Geffroy., 2010**).

#### 4.3.2.2. Inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est l'enzyme responsable de la conversion des précurseurs stéroïdiens sexuels en œstrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) inhibent puissamment la conversion des précurseurs surrénaliens en œstrogènes au niveau des tissus périphériques. Les molécules commercialisées sont les suivantes :

- ANASTROZOLE (ANA) 1mg/J
- LETROZOLE (LET) 2,5mg/j
- EXEMESTANE (EXE) 25mg/j

L'ensemble des études publiées à ce jour montre que les IA sont supérieurs au TAM en terme de survie sans récurrence et de survie sans métastase chez les patientes ménopausées, qu'ils soient prescrits d'emblée ou après 5 ans de TAM (**Geffroy,2010**).

Les arthralgies et l'ostéoporose ont été les principaux effets secondaires observés (**Bergerat, 2007**)

### 4.3.3. Soins palliatifs

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. Ils visent à améliorer la qualité de vie et non pas à obtenir la guérison. Les soins palliatifs et l'accompagnement sont pluridisciplinaires. Médecins, infirmiers, psychologues, kinésithérapeutes, assistants sociaux, sont notamment amenés à intervenir et leur coordination est indispensable. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution (**Ferhat, 2016**).

### 4.4. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont une classe innovante de médicaments anticancéreux : à l'inverse de la chimiothérapie, elles agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses en ciblant une caractéristique propre à celles-ci, ou plus fréquente chez elles que dans les cellules saines. Ce type de traitement permet d'obtenir une meilleure efficacité, tout en réduisant le risque d'effets indésirables. Les molécules sont le trastuzumab (Herceptin®) ou le lapatinib (qui ciblent les cellules cancéreuses qui produisent en trop grande quantité la protéine HER2 ou Human Epidermal Growth Factor Receptor-2), le bévacizumab (qui bloque les récepteurs VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) qui favorisent le développement des néovaisseaux).

Les thérapies ciblées sont utilisées seules, après une radiothérapie, ou en association avec une chimiothérapie adjuvante. Le traitement est administré par perfusion d'environ 30 minutes, selon un rythme variable (une fois par semaine à une fois toutes les trois semaines). Il est généralement maintenu durant un an (**Actualisation du référentiel de pratiques EPS, 2015**).

## 5. Biomarqueurs rénaux

Un biomarqueur est un paramètre biologique détecté dans certains tissus ou liquides biologiques, permettant de diagnostiquer ou de suivre l'évolution d'une maladie (**Ariarajah et al., 2011**). On prévoit qu'un biomarqueur de signal d'alerte précoce ou d'alerte pourra identifier, parmi un groupe d'individus malades, ceux qui présentent un risque élevé de développer un dysfonctionnement rénal (**Laurent Jacob, Aurélien Bataille, 2014**).

### 5.1. Créatinine sérique

La créatinine est un marqueur intrinsèque d'origine musculaire, éliminé par filtration glomérulaire et pratiquement pas réabsorbé par le tubule dans des conditions physiologiques. C'est le marqueur clinique de référence pour évaluer la filtration glomérulaire et l'un des

déterminants de base pour l'évaluation de la dysfonction rénale dans les diverses classifications RIFLE, AKIN et KDIGO (**Laurent Jacob, Aurélien Bataille, 2014**).

Les femmes ont généralement des taux de créatinine plus faibles que ceux des hommes en raison de leur masse musculaire souvent moins importante. Le taux normal de créatinine dans le sang, ou créatininémie, varie entre 0,8 et 1,3 mg/dL pour les hommes, et entre 0,6 et 1,1 mg/dL pour les femmes. Cependant, ce taux idéal varie en fonction de nombreux critères, tels que l'âge, le sexe, et la masse musculaire. Des niveaux de créatinine supérieurs à la normale peuvent indiquer diverses conditions médicales, bien qu'un taux élevé ne soit pas toujours synonyme de problèmes de santé graves. (**H. HARTMANN, 2023**)

### 5.2. Urée sérique

L'urée est une molécule synthétisée par le foie lors de la dégradation des protéines, ou plus précisément des acides aminés. Elle passe ensuite dans le flux sanguin avant d'être éliminée dans les urines. Le taux d'urée, que ce soit dans le sang ou les urines, reflète ainsi le fonctionnement des reins, du foie et l'apport alimentaire en protéines. Les valeurs normales de l'urée peuvent varier selon les laboratoires et en fonction de divers facteurs individuels comme l'âge, le sexe, l'alimentation et le mode de vie. En général, les valeurs normales du taux d'urée sanguin, également appelé urémie, sont :

3 à 7,5 mmol/L (ou 0,18 à 0,45 g/L) chez l'homme,

2,5 à 7 mmol/L (ou 0,15 à 0,42 g/L) chez la femme,

1,6 à 4,2 mmol/L chez le nourrisson. (**C. Alvarez, 2024**)

### 5.3. Protéine C réactive (CRP)

La protéine C-réactive est un marqueur de l'inflammation. Synthétisée par le foie sous l'action des cytokines (notamment l'IL-6), elle est la protéine la plus sensible de la phase aiguë de l'inflammation. La CRP active le système du complément, initie l'opsonisation et la phagocytose des antigènes, mais son rôle principal est la fixation et la neutralisation de substances toxiques endogènes provenant de lésions cellulaires. (**R. GADISSEUR, 2023**)

#### 5.4. Protéine urinaire

Le terme "protéinurie" désigne la présence de protéines dans les urines, qui n'en contiennent habituellement que très peu, généralement entre 50 et 130 mg par 24 heures. L'albumine, la protéine la plus abondante dans le sang, fait partie des protéines qui peuvent se retrouver en quantités supérieures à la normale dans les urines. Une protéinurie peut se manifester par des urines mousseuses et, dans certains cas, par des œdèmes des membres, de l'abdomen ou du visage. Cette anomalie est souvent liée à des troubles rénaux. On distingue différents types de protéinuries : la protéinurie glomérulaire, la protéinurie tubulaire, la protéinurie fonctionnelle et la protéinurie orthostatique. **(David Bême, 2020)**

#### 5.5. Microalbuminurie

Le terme de microalbuminurie (ou pauci-albuminurie) désigne l'excrétion urinaire d'albumine en quantité très faible, intermédiaire entre les valeurs physiologiques, d'environ 30 mg/24 h, et les protéinuries franches, supérieures à 300 mg/24 h. Une augmentation de la microalbuminurie témoigne d'une atteinte glomérulaire. La microalbuminurie constitue un indicateur diagnostique, de suivi thérapeutique et de pronostic, aussi bien dans le diabète de type 1 que de type 2. C'est également un facteur de risque indépendant dans l'hypertension artérielle et la maladie coronarienne. **(Chevenne D, et al., 2006)**

#### 5.6. Acide urique sérique

L'acide urique est une molécule physiologique, produit final du métabolisme des purines : les bases puriques (adénine et guanine), les nucléosides et les nucléotides. L'acide urique est presque totalement ionisé et présent dans le plasma sous la forme d'urate de sodium. Relativement insolubles, l'acide urique et les urates précipitent facilement dans des solutions aqueuses telles que les urines ou le liquide synovial. Présents d'abord dans le sang, ils sont éliminés par les urines grâce au travail des reins. L'acide urique peut être analysé dans le sang ou les urines **(A. BENATTALAH, 2023)**

#### 5.7. Clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine est un test mesurant la capacité des reins à filtrer la créatinine du sang, qui est ensuite éliminée dans les urines. Ce test donne une estimation de la fonction rénale, souvent exprimée en millilitres par minute (ml/min). Il est généralement effectué à partir d'un échantillon d'urine recueilli pendant 24 heures, couplé à un échantillon de sang. Une créatinine urinaire élevée par rapport à la normale peut indiquer une maladie rénale ou d'autres

affections. C'est un outil important dans le diagnostic et le suivi de nombreuses maladies. La clairance de la créatinine reflète le débit de filtration glomérulaire et est estimée à partir du dosage sanguin uniquement par calcul mathématique selon la formule de Cockcroft et Gault et la formule de MDRD (H. HARTMANN, 2023).

### 5.8. Électrolyte sérique

Les électrolytes sont des minéraux qui transportent une charge électrique lorsqu'ils sont dissous dans un liquide comme le sang. Les électrolytes du sang (sodium, potassium, chlore et bicarbonate) aident à réguler la fonction nerveuse et musculaire, à maintenir l'équilibre acidobasique et hydrique. Ces équilibres doivent être maintenus dans une plage normale pour que l'organisme fonctionne correctement. Les électrolytes, en particulier le sodium, aident à maintenir des volumes liquidiens normaux dans les compartiments corporels, car la quantité de liquide contenue dans un compartiment dépend de la concentration d'électrolytes présents. Si la concentration en électrolytes est élevée, le liquide entre dans le compartiment (osmose). Si elle est basse, le liquide en sort. Pour ajuster les volumes liquidiens, l'organisme peut déplacer les électrolytes entre les cellules. Ainsi, il est crucial d'avoir des concentrations adéquates en électrolytes pour maintenir un équilibre hydrique dans les compartiments corporels.

Les reins maintiennent les concentrations en électrolytes en filtrant les électrolytes et l'eau du sang, en renvoyant certains électrolytes dans le sang et en excréant l'excès dans l'urine. Ils équilibrent les électrolytes absorbés chaque jour à partir des aliments et des boissons avec ceux excrétés dans l'urine. (JAMES L. LEWIS, 2023)

## 6. Biomarqueurs rénaux dans la détection des dommages induits par la chimiothérapie

Le cancer est généralement associé à l'âge, avec une incidence proche de zéro à l'adolescence et une augmentation progressive jusqu'à un niveau élevé chez les personnes âgées. Les patients atteints de cancer sont souvent confrontés à des problèmes de dénutrition et de déshydratation, ce qui peut affecter l'évaluation de la fonction rénale et la pharmacocinétique des médicaments. De plus, ils sont souvent traités avec des médicaments analgésiques et des antibiotiques, ce qui peut influencer la sévérité des chimiothérapies (Aloy et al., 2021).

La néphrotoxicité induite par les différentes thérapies oncologiques peut se manifester par divers symptômes tels que l'insuffisance rénale, la dysfonction tubulaire, la protéinurie ou même l'hypertension artérielle. Par conséquent, le suivi rénal doit comprendre une évaluation systématique du taux de filtration glomérulaire (TFG), de la fonction tubulaire (pH urinaire,



protéinurie, électrolytes). Les traitements anticancéreux peuvent entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle et des troubles électrolytiques (**Rodrigues et al., 2017**).

Toutes les formes connues de lésions rénales peuvent résulter d'une altération de la fonction rénale due aux agents anticancéreux. L'insuffisance rénale aiguë est la complication rénale la plus courante pendant le traitement, se caractérisant par une augmentation rapide de la créatininémie. Dans certains cas, l'insuffisance rénale aiguë peut survenir une semaine ou plus après le début du traitement, surtout si le traitement est poursuivi malgré les symptômes. La présence d'une protéinurie significative (plus de 2 g/jour) ou d'une protéinurie légère, associée à une hématurie microscopique de type glomérulaire, est un indicateur d'une atteinte rénale (**Aloy et al., 2021**).

La maladie rénale chronique se caractérise par l'accumulation de multiples composés, qu'ils soient toxiques ou non. Cette accumulation est souvent due à une diminution de leur clairance rénale, en particulier pour les substances de faible poids moléculaire telles que l'urée et la créatinine (**Mercadal, 2015**).

## 7. Néphrotoxicité due à la chimiothérapie

La néphrotoxicité est une affection rénale où chaque composant du parenchyme peut être affecté, y compris le glomérule, le tubule, les vaisseaux et les tissus interstitiels. Les causes de cette néphrotoxicité peuvent être professionnelles (exposition aux métaux lourds), pathologiques (hypertension artérielle) ou médicamenteuses (agents anticancéreux) (**Kleinknecht, 1986**).

Parmi les agents anticancéreux, le cisplatine, le méthotrexate, la lomustine et la mitomycine C sont les plus néphrotoxiques. Lors des chimiothérapies, ces médicaments et leurs métabolites sont éliminés par les reins, qui peuvent donc être soumis à des perturbations. Cela peut aller d'une simple élévation modérée de la créatinémie à une insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémodialyse. Deux dysfonctions doivent être évoqués : la néphropathie uratique liée à l'hyperproduction d'acide urique et la toxicité rénale directe des produits utilisés (**Abraham-Jaillon, 1999**).

### 7.1. Néphropathie uratique

La chimiothérapie anticancéreuse s'accompagne d'une lyse cellulaire, entraînant une libération accrue d'acides nucléiques issus de l'ADN cellulaire. Le catabolisme de ces acides nucléiques conduit à une augmentation de la production d'urates, entraînant une hyperuricémie

et une hyperuraturie. En milieu acide (pH urinaire < 6), les urates précipitent sous forme de cristaux dans les tubules rénaux, pouvant entraîner une insuffisance rénale oligoanurique. Cette complication est observée principalement chez les patients atteints de tumeurs très sensibles à la chimiothérapie, qu'elles soient hématologiques (leucémies aiguës, leucémies myéloïdes chroniques, lymphomes diffus) ou non (cancers anaplasiques). Sa prévention est essentielle et implique le maintien d'une hydratation adéquate avec diurèse forcée, l'alcalinisation des urines (avec surveillance du pH) et l'administration d'inhibiteurs de la synthèse d'acides uriques tels que l'uricozyme et le zyloric (**Abraham-Jaillon, 1999**).

Le "syndrome de lyse cellulaire" peut se manifester au maximum sous chimiothérapie par une lyse cellulaire brutale et massive. Il est principalement causé par la libération soudaine d'électrolytes provenant des cellules lysées (calcium, potassium, protons H<sup>+</sup>, phosphate) dans le sang. Les deux complications majeures à craindre sont l'hyperkaliémie, qui peut être fatale, et le développement d'une insuffisance rénale aiguë anurique due à la précipitation de cristaux de phosphate de calcium dans les reins. Le traitement est principalement préventif et comprend l'hyperhydratation avec hyperdiurèse, l'alcalinisation, l'utilisation de chélateurs pour réduire l'absorption digestive du phosphate (comme le lithiagel), des résines échangeuses d'ions (kayexalate), des inhibiteurs de la synthèse d'acide urique (uricozyme) et l'initiation de la chimiothérapie avec réduction initiale des doses et/ou étalement sur quelques jours. L'hémodialyse peut être nécessaire en cas de menace vitale persistante malgré le traitement (**Andrieu JM; Colonna Ed, 1997**)

## 7.2. Toxicité directe des substances sur le rein

### 7.2.1. Néphrotoxicité associée au cisplatine

Le cisplatine est un médicament dont les effets thérapeutiques peuvent être significativement améliorés par l'augmentation de la dose. Cependant, l'utilisation de doses élevées de cisplatine est limitée en raison de sa néphrotoxicité et des neurotoxicité cumulatives (**O'Dwyer et al., 1999**). En effet, 60 à 70 % des administrations de cisplatine entraînent une toxicité rénale. Cette toxicité est dose-dépendante, et il est recommandé de ne pas dépasser 25 à 33 mg par semaine ou 100 à 150 mg/m<sup>2</sup> (Kim S., 1993). L'administration de cisplatine présente un double risque : l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'insuffisance rénale chronique (IRC) en raison de la toxicité cumulative au-delà de 600 mg/m<sup>2</sup> (**Kim, 1999**).

### 7.2.1.1. Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë peut survenir à chaque administration de cisplatine, due à la concentration et à l'accumulation du médicament dans le parenchyme rénal. L'augmentation de la créatininémie est généralement le premier signe de cette toxicité. À des doses élevées, le risque principal est une nécrose tubulaire proximale pouvant conduire à l'anurie et nécessiter une hémodialyse. La prévention repose principalement sur :

L'administration de traitements induisant une diurèse forcée, réduisant ainsi le temps de contact entre le cisplatine et les cellules tubulaires, ainsi que la concentration des métabolites néphrotoxiques (par exemple : hyperhydratation, mannitol).

Le mode d'administration du cisplatine peut jouer un rôle important, car une perfusion continue pourrait réduire l'exposition à la toxicité rénale aiguë par rapport à une injection en perfusion courte. L'utilisation d'un solvant contenant une forte concentration de chlorure de sodium a prouvé son efficacité protectrice pour les reins en inhibant l'hydrolyse tubulaire du cisplatine. Il est fortement déconseillé d'associer des médicaments néphrotoxiques pendant le traitement au cisplatine. Un contrôle de la fonction rénale doit être réalisé avant de commencer tout traitement au cisplatine et avant chaque nouveau cycle (**Pierre, 2002**).

### 7.2.1.2. Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique est caractérisée par une diurèse préservée qui requiert une hémodialyse périodique définitive. Cette condition est due à l'accumulation progressive ou à la liaison irréversible du cisplatine à l'épithélium tubulaire, entraînant une inhibition de sa régénération. Par conséquent, la continuation du traitement exige une surveillance renforcée de la fonction rénale (**Dayer et Schorderet, 1992**).

### 7.2.2. Néphrotoxicité associée au méthotrexate (MTX)

Les insuffisances rénales liées au méthotrexate sont causées par la précipitation intratubulaire du MTX et de son catabolite 7-OH-MTX, moins soluble que le médicament initial. Le MTX, principalement excrété par les reins, voit sa solubilité augmenter dans un pH alcalin (**Espie, 1992 ; Schorderet, 1992**). L'administration fréquente de doses élevées de MTX (jusqu'à 10 g/m<sup>2</sup>) nécessite une diurèse abondante et alcaline pendant 72 heures, ainsi que la surveillance des niveaux sanguins de MTX. Le non-respect des règles d'administration du MTX peut entraîner une insuffisance rénale aiguë oligoanurique. En cas d'insuffisance rénale, le maintien de la diurèse est un bon indicateur pronostique. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale donnent

généralement des résultats décevants, mais l'utilisation de l'hémofiltration avec résine ou charbon activé peut accélérer l'élimination. Cette complication, réversible en 15 à 21 jours, est principalement due aux symptômes digestifs, hématologiques et dermatologiques liés au MTX. Il est crucial de noter la contre-indication de l'aspirine chez les patients traités par MTX en raison de l'acidification des urines et de l'élimination compétitive, de même que pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Bournérias et Choidow, 1994**).

### **7.2.3. Néphrotoxicité associée à la Mitomycine C**

La toxicité de la mitomycine C est dose-dépendante et cumulative. Les principales complications rénales sont d'abord une microangiopathie thrombotique avec anémie hémolytique, puis, plus tardivement (parfois plusieurs mois après), un syndrome hémolytique et urémique caractérisé par une insuffisance rénale, une forte protéinurie, une thrombopénie, une anémie hémolytique, une schizocytose périphérique, une pneumopathie, une hypertension artérielle, de la fièvre et des éruptions cutanées. Ces complications entraînent le décès dans environ 50 % des cas, avec une évolution souvent rapide. Le traitement repose sur l'hémodialyse et la plasmaphérèse, nécessitant une surveillance régulière avant chaque cycle de traitement pour détecter toute toxicité retardée. Les doses sont ajustées en fonction de la clairance de la créatinine. Ce syndrome survient dans 25 % à 30 % des cas lorsque la dose cumulative totale dépasse 70 mg/m<sup>2</sup> (**Lesene JB et al., 1989**).

### **6.2.4. Néphrotoxicité associée aux Cyclophosphamide et ifosfamide**

Ces médicaments entraînent la destruction des muqueuses de l'appareil urinaire. La toxicité rénale du cyclophosphamide est attribuée à l'acroléine, un métabolite dénué d'activité antitumorale, toxique pour l'urothélium. L'acroléine est éliminée par voie urinaire et peut provoquer des irritations des voies urinaires excrétrices, accompagnées d'hémorragies souvent d'origine vésicale. Cette toxicité, observable sous forme d'hématurie, est rapportée dans plus de 60 % des cas d'administration. Des doses élevées peuvent provoquer une nécrose tubulaire, entraînant souvent une insuffisance rénale avec diurèse préservée, généralement irréversible. Pour prévenir ces effets, il est recommandé de fractionner l'administration sur plusieurs jours (**Abraham-Jaillon, 1999**).

### **6.2.5. Néphrotoxicité associée aux Nitroso-urées**

La streptozotocine entraîne une toxicité limitante, avec des dommages glomérulaires et tubulaires proximaux ainsi qu'un syndrome de Fanconi. L'augmentation de la créatinine sérique

est souvent tardive et peut être irréversible. Les autres nitroso-urées présentent un risque moindre (**Abraham-Jaillon, 1999**). La lomustine peut causer une insuffisance rénale après une dose supérieure à 200 mg/m<sup>2</sup>, et l'utilisation de doses élevées suivies d'une autogreffe de moelle osseuse pourrait être plus néphrotoxique (**Marty, 1988**).

## ***Chapitre II***

---

### ***Matériel et méthodes***

## 1. Matériel et méthodes

Notre travail expérimental a été réalisé au service d'oncologie médicale de l'établissement hospitalier Dr Benzerdjeb à Ain Témouchent, du 18 février 2024 au 29 février 2024. Cette étude comparative porte sur les effets des premières, huitièmes, douzièmes et seizièmes cures de chimiothérapie sur les biomarqueurs rénaux chez 70 patientes atteintes de cancer du sein.

Les patientes subissent des analyses biochimiques (urée, créatinine, etc.) sous prescription médicale avant chaque cure de chimiothérapie. Ces analyses permettent de déterminer si la dose de chimiothérapie peut être administrée, en tenant compte de l'état de santé de la patiente, notamment en cas d'infection ou d'inflammation.

## 2. Recueil des données

Nous avons extrait les dossiers de toutes les patientes hospitalisées pour un cancer du sein, puis sélectionné ceux des femmes ayant reçu seize cures de chimiothérapie. Les données ont été recueillies sur des fiches d'exploitation détaillées et complètes. Ces fiches incluent des informations épidémiologiques (âge, profession, état civil), des données cliniques (sein affecté, localisation de la tumeur), ainsi que des données anatomopathologiques (type histologique, classification TNM). Elles contiennent également les résultats des analyses des paramètres biochimiques et des récepteurs hormonaux.

## 3. 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 5.



**Tableau 5** : 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 récurrence 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).

#### 4. Détermination des paramètres biochimiques

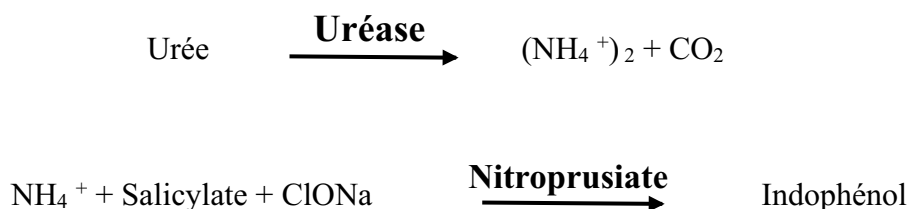
Les paramètres biochimiques des patientes sont dosés dans le sérum sanguin. Avant chaque cure de chimiothérapie, un prélèvement sanguin est effectué dans des tubes héparinés. Ces échantillons sont ensuite centrifugés à 3000 tours par minute pendant 5 minutes afin de séparer le sérum des autres constituants du sang.

##### 4.1. Urée (spinreact)

L'urée est le produit final du métabolisme des protéines ; elle se forme dans le foie à partir de leur dégradation.

### 4.1.1. Principe de la méthode

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) et en anhydride carbonique ( $\text{CO}_2$ ). Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypochlorithe ( $\text{ClONa}$ ), en présence du catalyseur nitroprusiate, pour former un indophénol vert :



### 4.1.2. Dosage de l'urée

Le réactif de travail (RT) est préparé grâce à la dissolution d'une tablette d'enzyme (R3) le flacon de tampon (R1) (tableau 6). Le réactif de travail est stable pendant 4 semaines à 2-8°C ou pendant 7 jours à température ambiante (15-25°C). Le R2  $\text{ClONa}$  prêt à l'emploi.

**Tableau 6.** Réactifs utilisés pour tester urée.

Réactif	Composant	Concentration
<b>R 1 : Tampon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tampon phosphates pH 6,7</li> <li>• EDTA</li> <li>• Salicylate de sodium</li> <li>• Nitroprusiate de sodium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 mmol/L</li> <li>• 2 mmol/L</li> <li>• 400 mmol/L</li> <li>• 10 mmol/L</li> </ul>
<b>R 2 : ClONa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypochlorite de sodium (<math>\text{ClONa}</math>)</li> <li>• Hydroxyde de sodium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 mmol/L</li> <li>• 150 mmol/L</li> </ul>
<b>R 3 : Enzymes</b>	Uréase	30000 U/L
<b>UREA CAL (Etalon)</b>	Patron primaire de détection d'urée	50 mg/dL

Pour déterminer la quantité de l'urée, un volume de 1 mL de RT est mélangé à 10  $\mu\text{L}$  de l'étalon et 10  $\mu\text{L}$  de l'échantillon (tableau 7) et ensuite incubé pendant 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante. 1mL de R2 est rajouté au blanc, à l'étalon et à l'échantillon, les mélanges sont incubés pendant 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante. Les absorbances du blanc, de l'étalon et de l'échantillon sont mesurées à une longueur d'onde de 580 nm. La

quantité de l'urée est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Concentration de l'urée (mg/dL)} = \frac{(A)\text{échantillon} - (A)\text{blanc}}{(A)\text{étalon} - (A)\text{blanc}} \times 50(\text{concentration étalon})$$

**Tableau 7.** Préparation des milieux réactionnels pour doser l'urée.

	<b>Blanc</b>	<b>Étalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>RT (mL)</b>	1,0	1,0	1,0
<b>Étalon (µL)</b>	--	10	--
<b>Echantillon (µL)</b>	--	--	10
Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante			
<b>R2 (mL)</b>	1,0	1,0	1,0
Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante			

## 4.2. Créatinine (spinreact)

La créatinine est le résultat de la dégradation de la créatine, composant des muscles et elle peut être transformée en ATP source d'énergie pour les cellules.

### 4.2.1. Principe de la méthode

Dans la première réaction, nous utilisons de la créatinase oxydase dans hydrolyse enzymatique de la créatine endogène pour produire du peroxyde d'hydrogène, qui est éliminé par catalase. Dans la seconde réaction, la catalase est inhibée par l'azoture de sodium, on ajoute de la créatinase et 4- aminoantipyrine (4-AA), et seulement la créatine générée à partir de la créatinine par la créatinase on hydrolyse séquentiellement par la créatinase y sarcosine oxydase, pour produire du peroxyde d'hydrogène. Ce nouveau peroxyde d'hydrogène formé est mesuré dans une réaction accouplée catalysée par la peroxydase, avec N-éthyle-n-sulfopropyle-m-toluidine (TOPS)/4-AA comme chromogène.

### 4.2.2. Dosage de la créatinine

Les réactifs R1 et R2 sont prêts à être utilisés (tableau 8).

**Tableau 8.** Réactifs utilisés pour tester la créatinine.

Réactif	Composant
<b>R 1</b>	MOPS 25 mmol/L, TOPS 0,5 mmol/L, Créatinase 10 KU/L, Sarcosine Oxydase 5 KU/L Catalase 3 KU/L, EDTA 1mmol/L, pH7, 5.
<b>R 2</b>	MOPS 90 mmol/L, Créatinase 30 KU/L, Peroxydase KU/L, pH 7,5. Azoture de sodium 0,5 g/L
<b>Créatinine cal</b>	Patron primaire aqueux de Créatinine 2 mg/dL.

Pour évaluer la quantité de créatinine, un volume de 450 µL de réactif de test (R1) est mélangé à 10 µL de l'étalon et à 10 µL de l'échantillon (tableau 9), puis incubé pendant 5 min. L'absorbance (A1) à 545 nm de l'étalon et de l'échantillon par rapport au blanc est ensuite mesurée.

Ensuite, 150 µL de réactif 2 (R2) est ajouté au blanc, à l'étalon et à l'échantillon. L'absorbance (A2) à 545 nm de l'étalon et de l'échantillon par rapport au blanc est déterminée. La quantité d'urée est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Créatinine (mg/dL)} = \frac{(\Delta A)_{\text{échantillon}} \times K - (\Delta A)_{\text{blanc}} \times K}{(\Delta A)_{\text{étalon}} \times K - (\Delta A)_{\text{blanc}} \times K} \times C(\text{concentration étalon})$$

$K = 0,754 = 460\mu\text{L}/610\mu\text{L}$ ,  $C = \text{Concentration du patron}$ ,  $\Delta A = A2 - A1$

**Tableau 9.** Préparation des milieux réactionnels pour doser l'urée.

	<b>Blanc</b>	<b>Étalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>R1 (µL)</b>	450	450	450
<b>Étalon (µL)</b>	--	10	--
<b>Echantillon (µL)</b>	--	--	10
Mélanger et incuber 5 min			
<b>R2 (mL)</b>	150	150	150

## **Chapitre III :**

### **Résultats et discussion**

## Étude épidémiologique

### 1.1. Année de l'hospitalisation

La figure (7) représente la répartition des cas selon l'année d'hospitalisation. Le nombre maximal de patientes a été enregistré en 2020 avec 15 cas, suivi de 2019 et 2022 avec 14 cas chacune. On a constaté que le nombre de cas décroît ensuite, atteignant 13 cas en 2021 et 2023.

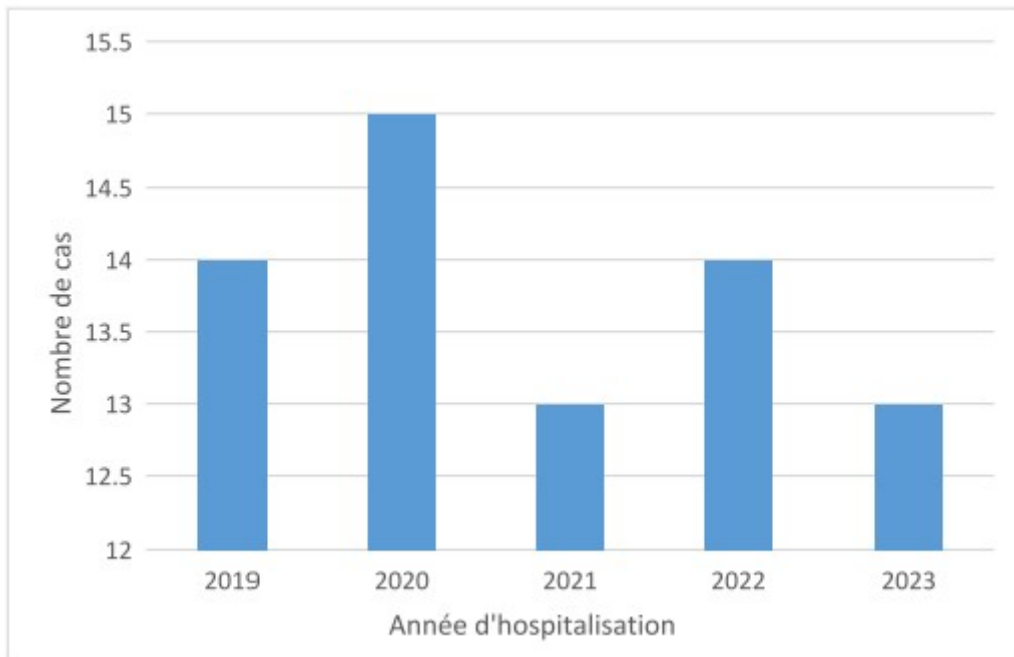


Figure 7 Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation.

### 1.1. Âge

Le graphique 1 (figure 8) représente la répartition des patientes atteintes de cancer du sein par tranche d'âge, avec des extrêmes allant de 32 à 78 ans. Il a été relevé que la majorité des cas de cancer du sein se concentre entre 40 et 65 ans, avec un pic significatif dans la tranche d'âge de 50 à 55 ans, où 18 cas ont été enregistrés. Nous observons une diminution progressive des cas à partir de 65 ans. Un minimum de cas est observé dans les tranches d'âge inférieures à 40 ans et supérieures à 70 ans. Nos résultats sont cohérents avec l'étude réalisée en Tunisie par **Maleej et al.,(1999)**, qui avait conclu que l'âge moyen des patientes était de 50 ans. Selon **SM et al., (2013)**, la tranche d'âge de 40 à 49 ans concentre la majorité des femmes affectées par cette pathologie.

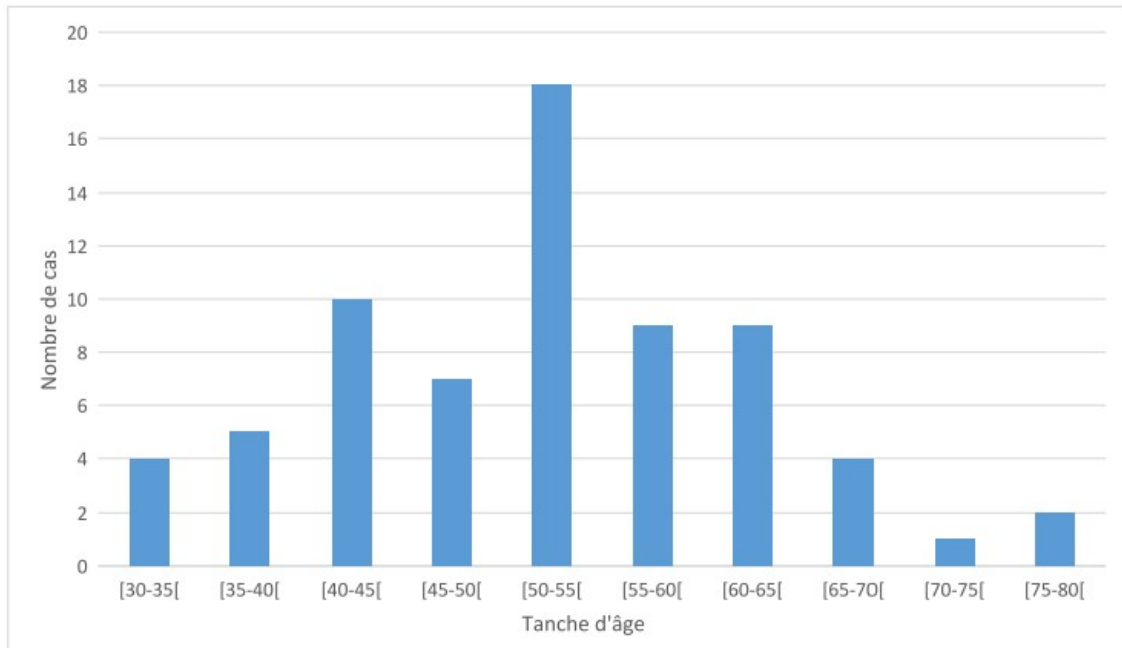


Figure 8. Répartition des cas par tranche d'âge.

### 1.3. Activité professionnelle

D'après les résultats obtenus, nous avons noté que le nombre de cas de cancer du sein est plus élevé chez les patientes sans emploi, avec 46 cas, comparativement aux patientes exerçant une activité professionnelle, qui comptent 22 cas (figure 9). Notre étude corrobore celle réalisée au Mali par **Keita (2018)**, qui a conclu que le nombre de patientes ménagères (sans emploi) était prédominant, avec un effectif de 51 cas, soit un taux de 52,04%, contrairement aux patientes exerçant une activité professionnelle, qui ne dépassaient pas 13 cas.

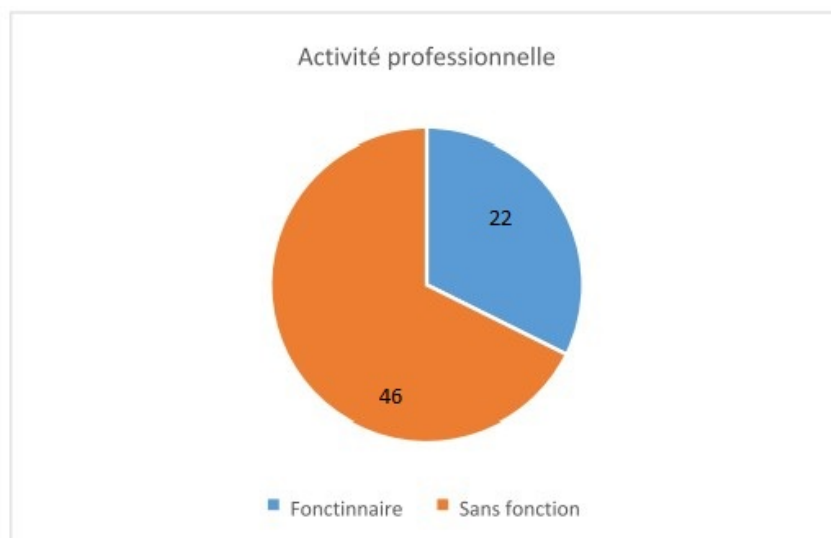
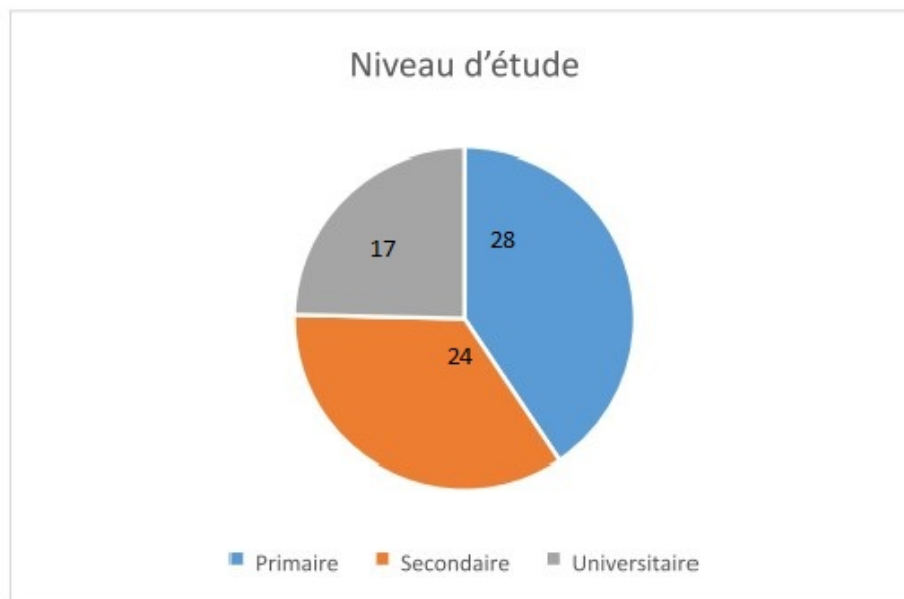


Figure 9. Répartition des patientes selon la profession.



#### 1.4. Niveau d'étude

La figure (10) représente la répartition des patientes en fonction du niveau d'études : primaire, secondaire et universitaire. Il a été relevé que près de la moitié des patientes au niveau primaire, suivi du niveau secondaire avec 24 cas. Un minimum de 17 cas a été enregistré au niveau universitaire. Ces résultats sont proches de ceux de l'étude marocaine menée par **Khalis et al., (2018)**, qui a montré que le niveau primaire prédomine avec 44 cas, soit 19 %, suivi du niveau secondaire avec 30 cas et enfin du niveau universitaire avec seulement 10 cas.



**Figure 10.** Répartition des patientes en fonction du niveau d'étude.

#### 1.5. État civil

Dans la série de cas, le nombre de femmes mariées atteintes de cancer du sein est de 59, ce qui est plus élevé que celui des femmes célibataires et divorcées, avec 5 cas pour chaque groupe (figure 11). D'après les résultats de l'étude menée par **Khalis et al., (2018)**, il y a une concordance avec nos résultats. Ils ont démontré que 153 cas concernaient les femmes mariées, 34 cas les femmes célibataires et 23 cas les femmes divorcées.

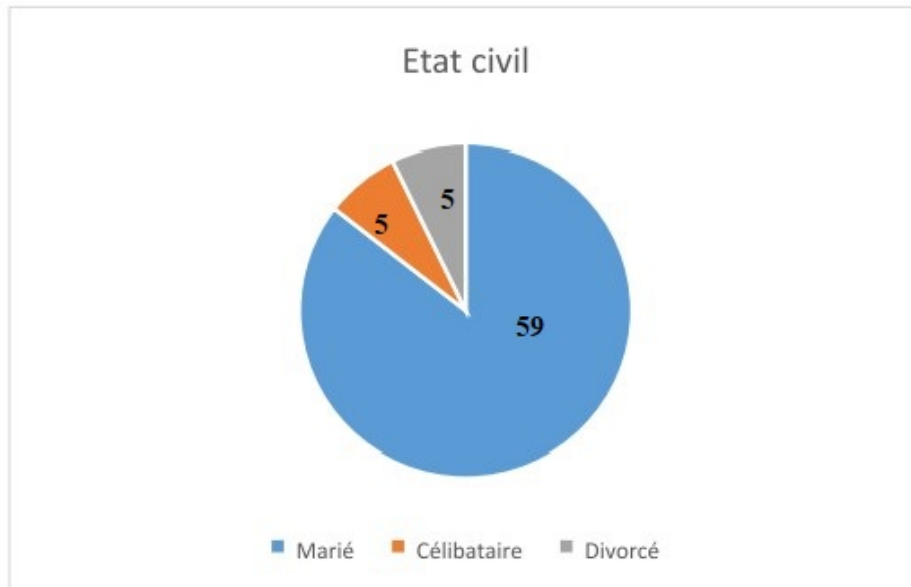


Figure 11. Répartition des patientes en fonction d'état civil.

### 1.6. Age de première grossesse

La représentation graphique montre la répartition des cas en fonction de l'âge de la première grossesse (figure 12). Il a été relevé que 8 femmes ont eu leur premier enfant entre 20 et 30 ans, ce qui équivaut à 75 %. Les résultats sont similaires à ceux obtenus par **Keita (2018)**, qui avait conclu que 90,67 % des femmes avaient leur première grossesse entre 15 et 29 ans.

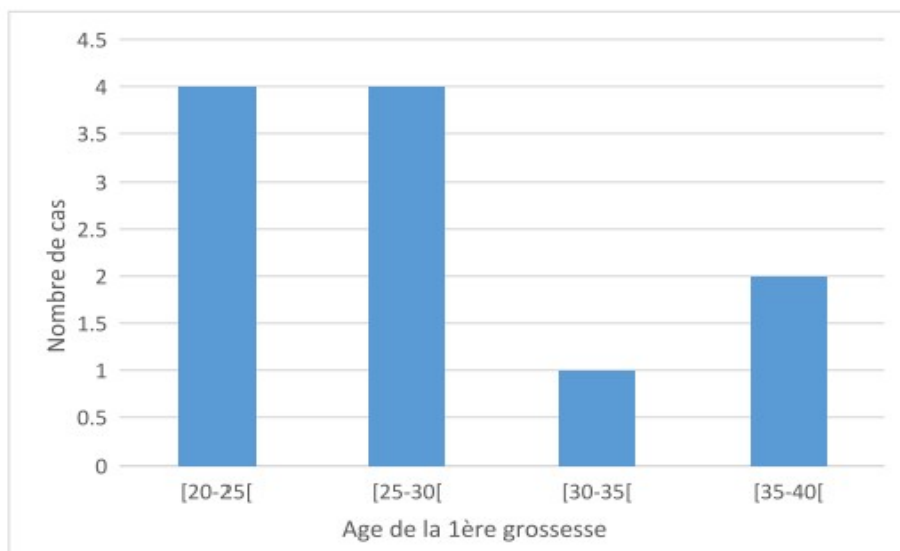
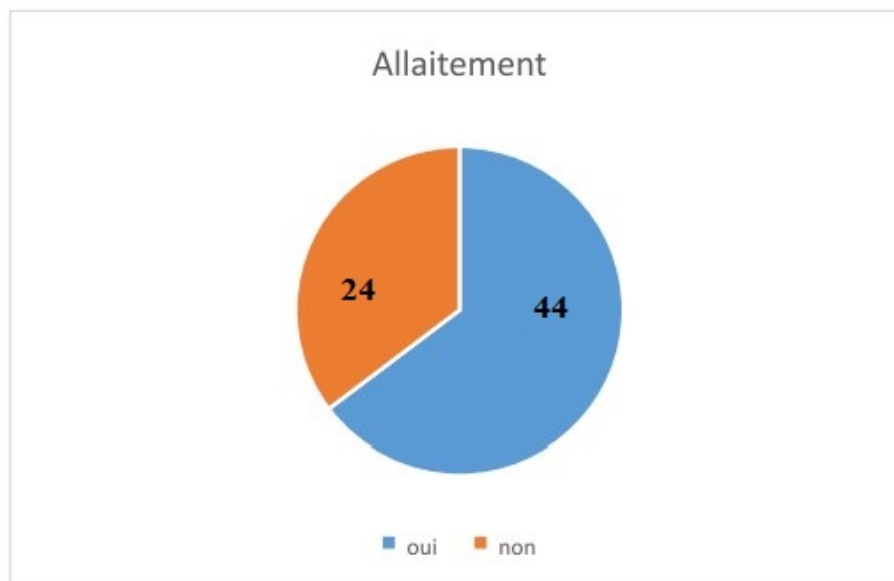


Figure 12. Répartition des cas selon l'âge de la 1ère grossesse.

### 1.7. Allaitement

En fonction des résultats obtenus, il est évident que la majorité des femmes allaitent leurs enfants, avec 44 cas. En comparaison, 24 cas concernent des femmes qui n'allaitaient pas, n'ont pas encore eu d'accouchement à terme, ou sont célibataires (figure 13). Ces résultats concordent avec l'étude de **Bouaalloucha et al.,(2012)**, qui a trouvé que l'allaitement maternel était rapporté chez 66 % des cas. L'allaitement a souvent été présenté comme un facteur protecteur. Ceci ne semble cependant pas démontré de façon absolue et notable, en dehors peut-être d'un allaitement prolongé de plus de 2 ans.



**Figure 13.** Répartition des patientes en fonction de l'allaitement.

### 1.8. Contraception

Selon les résultats obtenus, nous avons constaté que 50 cas de femmes atteintes de cancer ont confirmé l'utilisation de contraceptifs, tandis que 19 cas de femmes ne les ont pas utilisés (figure 14). Nos résultats corroborent l'étude malienne de **Keita (2018)**, qui a révélé un taux de 54,7 % de femmes utilisant des méthodes contraceptives.



Figure 14. Répartition des patientes selon la prise de contraceptif.

### 1.9. Mode d'administration

Dans cette série, Il a été remarqué une utilisation très élevée de la contraception orale avec 50 cas, suivie de 19 cas où l'utilisation de méthodes contraceptives n'a pas été spécifiée (figure 15). Ces résultats sont en accord avec l'étude menée par **Belhafian (2015)**, qui a confirmé que la prise de contraceptifs oraux était de 57,6 % dans sa série d'étude. **Keita (2018)** avait constaté que la contraception orale représentait 53,2 % des moyens de contraception utilisés par les patients.

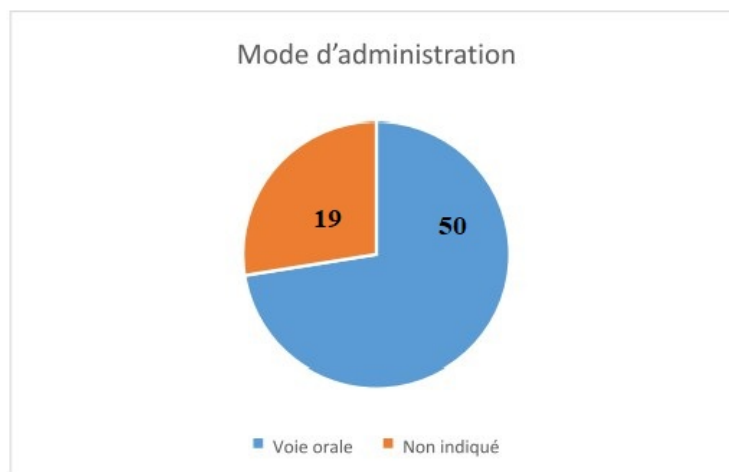
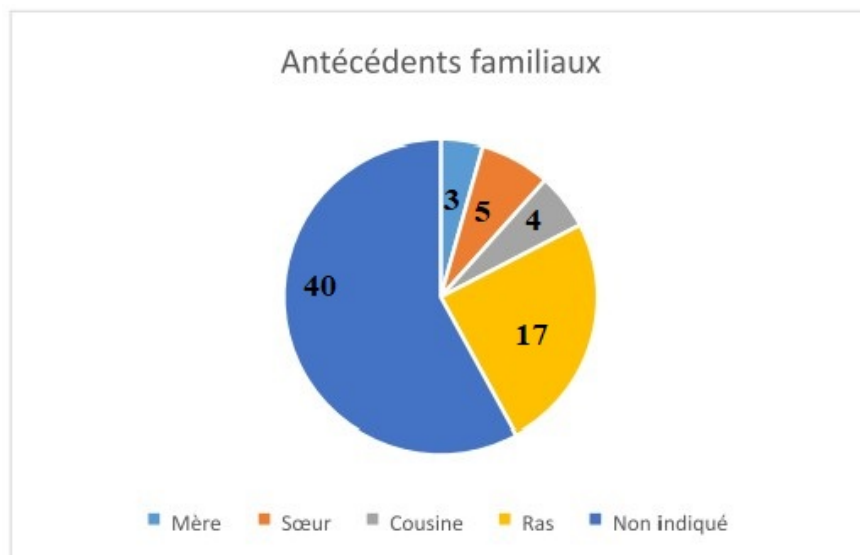


Figure 15. Distribution des patientes en fonction de la prise de mode d'administration.

### 1.10. Antécédents familiaux

Tous les cancers sont des maladies génétiques. En effet, au niveau cellulaire, ils résultent de l'accumulation de mutations et de dérèglements de l'expression de certains gènes impliqués dans des processus essentiels à la carcinogenèse (Viassolo et al., 2016). En analysant le cercle familial, On a constaté que le risque de cancer du sein chez les femmes ayant un parent au premier degré (3 cas) est plus élevé que chez celles ayant des antécédents familiaux au deuxième degré (26 cas) (figure 16). Par ailleurs, la moitié des patientes présentaient des résultats manquants. Nos résultats sont proches de ceux de l'étude menée par **El Fouhi, M (2020)**, qui avait enregistré que 14,1 % des patientes avaient des antécédents familiaux.



**Figure 16.** Répartition des patientes selon les Antécédents familiaux.

## 2.étude clinique

### 2.1. Sien touché

Le graphique circulaire dans la figure (17) représente la répartition des patientes atteintes de cancers du sein selon le sein touché (droit ou gauche). Il a été relevé que le sein gauche est touché chez 35 cas, tandis que 33 femmes ont développé un cancer dans le sein droit. Il y a une légère prédominance du cancer dans le sein gauche par rapport au sein droit. Nos résultats corroborent le travail réalisé par **El Fouhi, M (2020)**, qui avait conclu que le sein gauche était le plus touché avec 50,2 % et le sein droit avec 44,7 %.

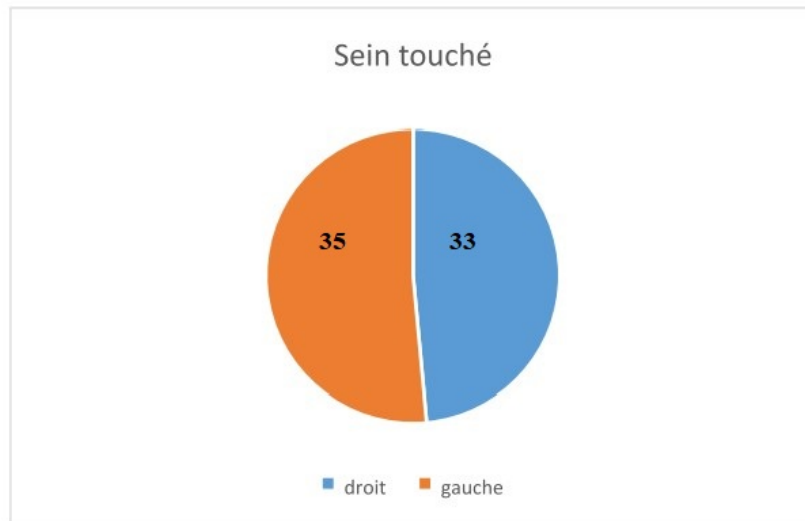


Figure 17. Répartition des patientes selon le sein touché

## 2.2. Localisation de la tumeur

D'après le graphique (figure 18), qui représente la localisation de la tumeur, il été enregistré une prédominance de l'atteinte du quadrant supéro-externe (QSE) avec un nombre de 41 patientes, soit un pourcentage de 59 %. Ce quadrant est suivi par le quadrant inféro-externe (QIE) avec 13 patientes, puis le quadrant supéro-interne (QSI) avec 9 patientes. Enfin, 3 patientes présentent une tumeur au niveau du quadrant inféro-interne (QII). Les résultats que nous avons obtenus concordent avec l'étude marocaine de **Bouaalloucha et al. (2012)**, qui avait conclu que la localisation de la tumeur au niveau du QSE avait été enregistrée chez 37,3 % des patientes.

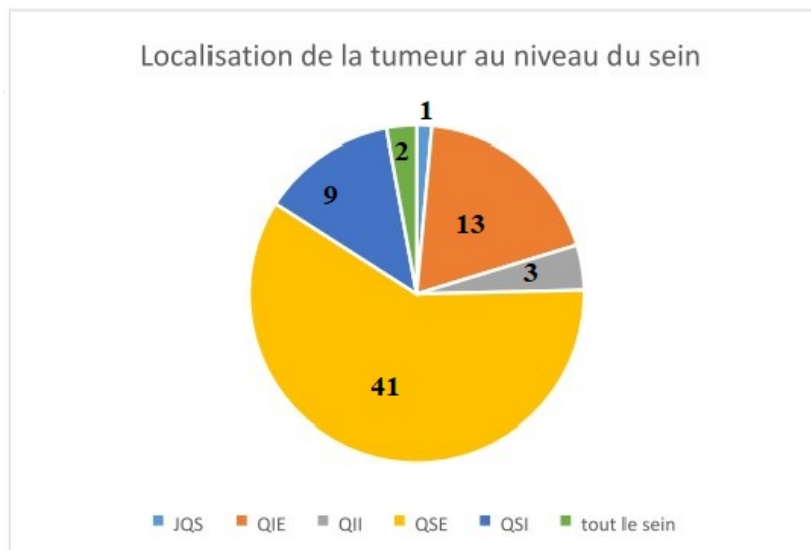


Figure 18. Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur.

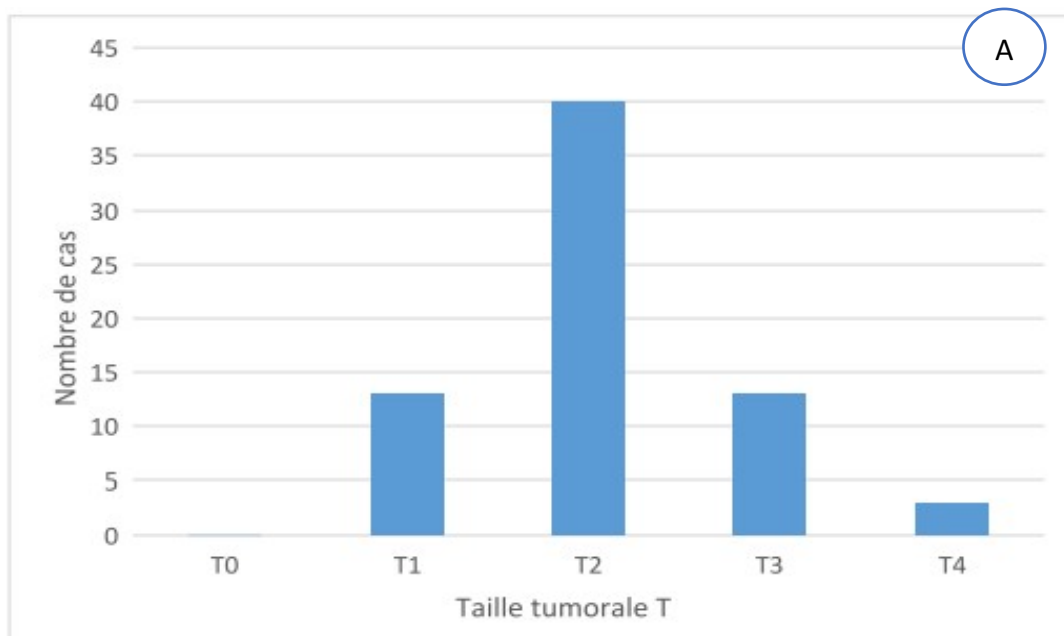
### 2.3. Classification TNM

D'après les résultats qui montre que, les tumeurs classées T2 avec dimensions allant de 20 à 50mm sont prédominantes avec 40 patientes. Suivie des classes T1 et T3 avec 13 des cas pour chaque classe. 3 personnes seulement avaient une tumeur de classe T4 (figure 19A).

D'après le graphique qui représente la répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire N. On a constaté que le N0 est le plus fréquent avec 36 patientes. Suivie des métastases ganglionnaires N1 avec 27 cas. Les métastases ganglionnaires N2 représentent que 5 personnes, alors que l'envahissement ganglionnaire N3 ne représente qu'une patiente (figure 19B).

À travers les résultats que nous avons obtenus sur la présence ou non de métastases à distance (M), Il a été relevé que une prédominance de (M0) avec 43 des cas. Suivie de (Mx) avec 24 patientes. Le plus faible nombre des cas est représenté par (M1) avec deux patientes seulement (figure 19C).

Notre étude corrobore l'étude algérienne de (**Bouzbid *et al.*, 2014**) qui avait conclu que 30,6% des patientes étaient diagnostiquées au stade T2 et 7,1% au stade T4, enfin 89% au stade M0.



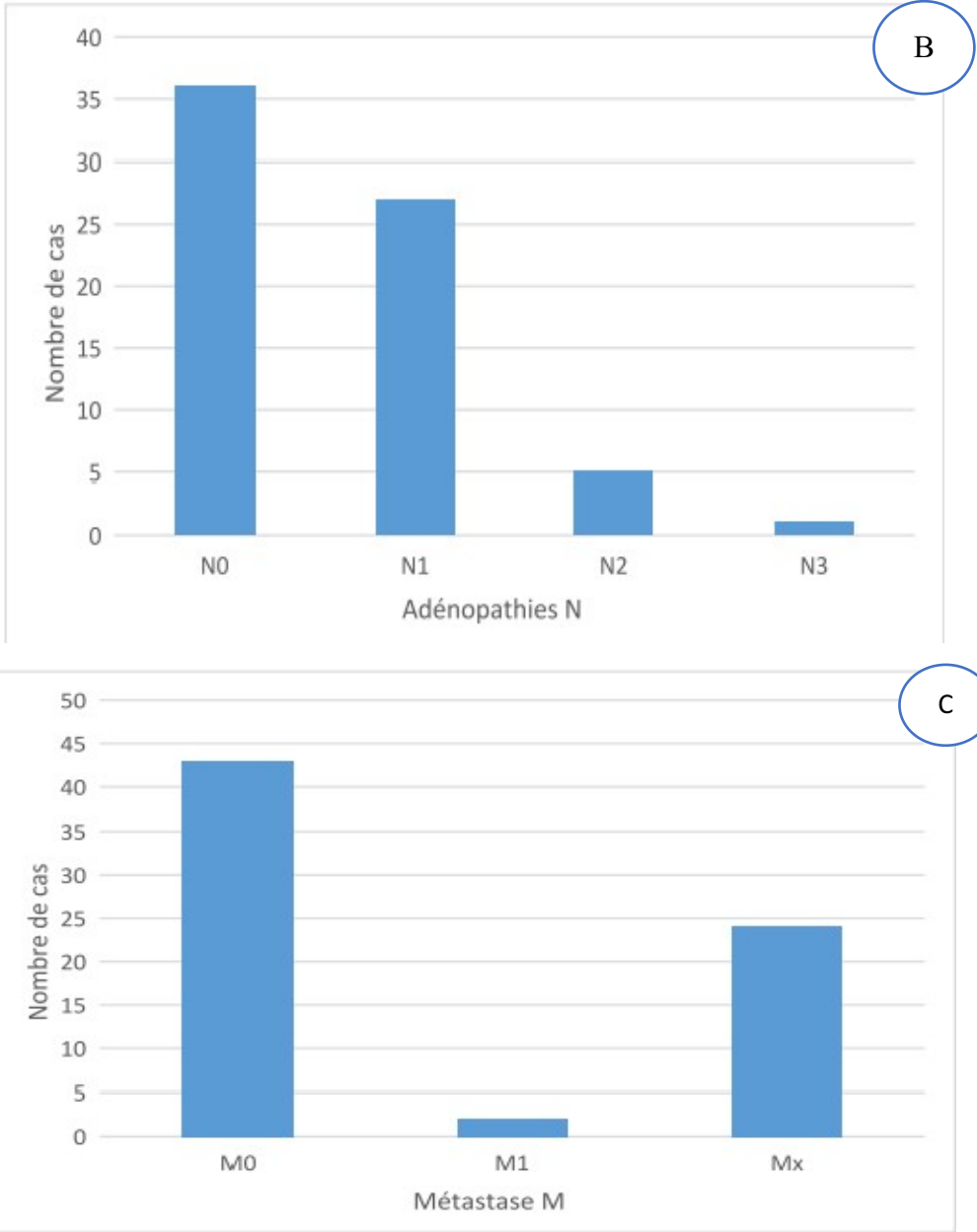
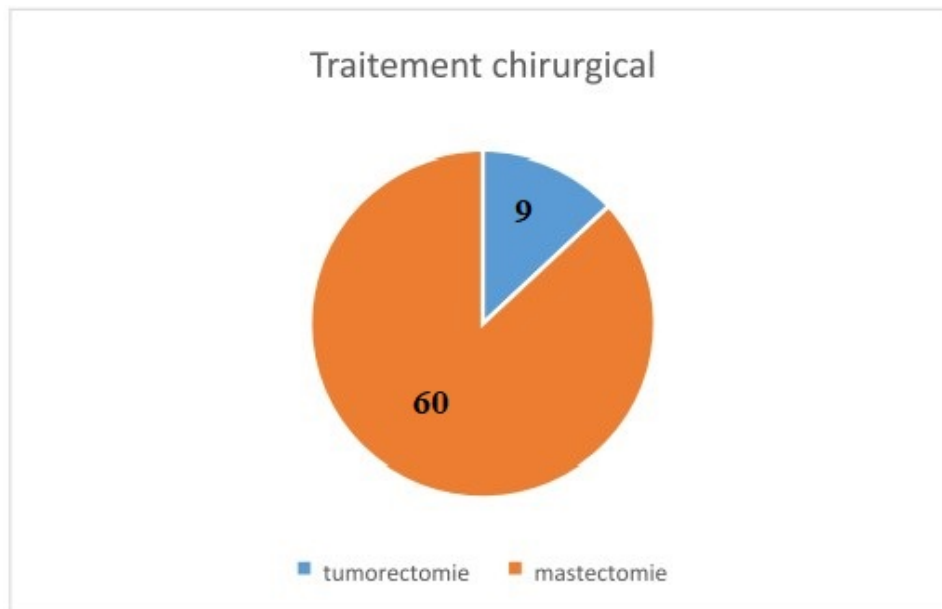


Figure 19. Répartition des cas selon la classification TNM.

2.4. Traitement chirurgical



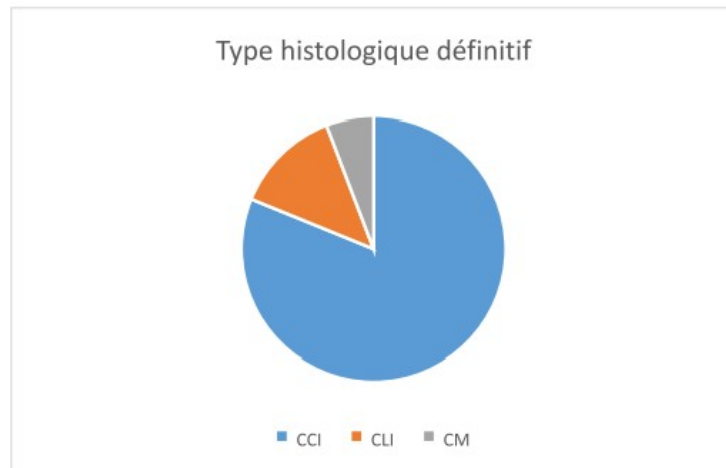
Dans la série, il a été relevé que 60 patientes ont subi une mastectomie, contrairement à la tumorectomie qui a été réalisée chez 9 femmes. Nos résultats sont en accord avec l'étude d'**Idmanga (2019)**, qui avait enregistré que la chirurgie non conservatrice avait été appliquée dans 70 % des cas. Cependant, **Boualloucha (2001)** avait enregistré que le traitement chirurgical radical était le plus pratiqué dans 62,2 % des cas.



**Figure 20.** Répartition des cas selon le traitement chirurgical.

### 2.5. Type histologique

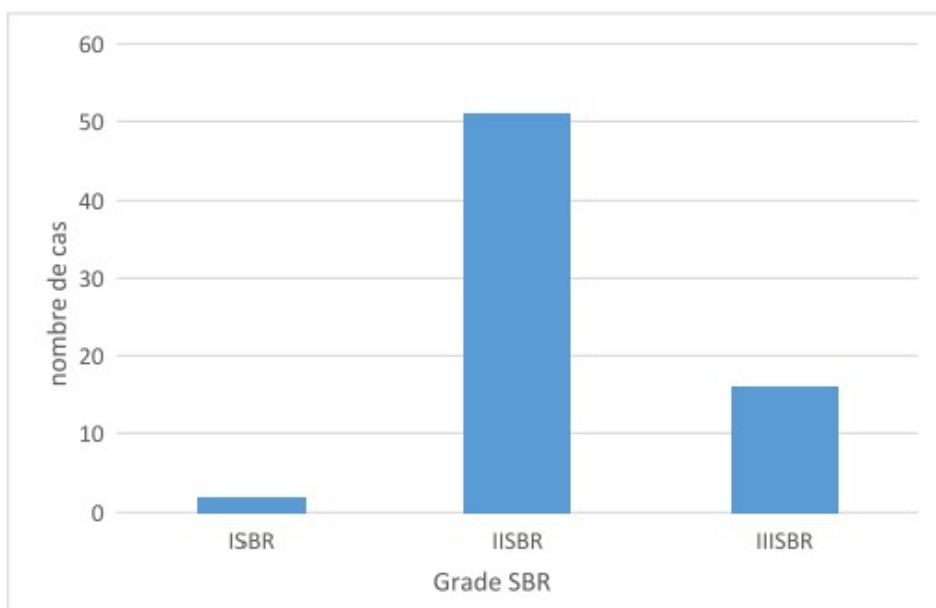
L'étude histopathologique de cette série a montré que le carcinome canalaire infiltrant (CCI) représente le type le plus fréquent avec 56 cas. Il est suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) avec 9 patientes, et du carcinome médullaire, découvert chez 4 personnes (figure 21). Nos résultats sont en accord avec l'étude de **Boualloucha (2001)**, qui avait conclu que le CCI était le type le plus fréquent avec 68,4 %. **Keita (2018)** a trouvé dans sa recherche que le carcinome canalaire infiltrant représentait 78,58 % des cas, suivi du CLI avec 3,06 %.



**Figure 21.** Répartition des patientes selon le type histologique.

### 2.6. Grade histopronostique SBR

L'étude a révélé un pic de prédominance du grade II avec 51 patientes, suivi par les tumeurs de grade III, observées chez 16 femmes (figure 22). En revanche, le grade I n'a été remarqué que chez 2 patientes. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude marocaine d'**EL Fouhi et al. (2018)**, qui avait conclu que le grade II était le plus prédominant chez 55,9 % des patientes.

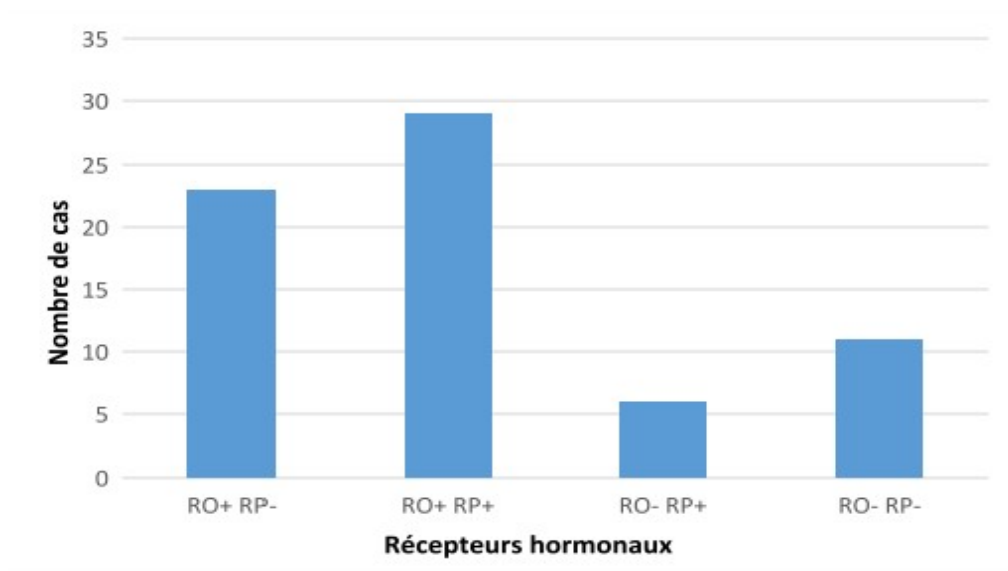


**Figure 22.** Répartition des patientes en fonction du grade SBR.

### 3. Récepteurs hormonaux

Dans la série d'études, il été observé une prévalence élevée de récepteurs d'œstrogènes (RO) et de progestérone (RP) positifs. il été enregistré une prédominance de taux de RO+/RP+ avec 29 patientes. Le statut de RO-/RP- est noté chez 11 patientes.

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. Nos résultats concordent avec ceux obtenus par **Belhafiane (2015)**, qui a noté que les récepteurs d'œstrogène (RO) et les récepteurs de progestérone (RP) étaient tous les deux positifs dans 55 % des cas, dissociés dans 13 % et négatifs dans 32 %.



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

### 4. Statut HRE2

La recherche de l'expression de l'HER2, réalisée par immunohistochimie au niveau de la composante carcinomateuse infiltrante, permet de visualiser le marquage membranaire des cellules tumorales. Les résultats montrent que le statut HER2 est négatif chez 37 patientes, et il est positif chez 32 malades qu'ils restent. **Mahjoub et al. (2021)** ont enregistré dans leur étude que l'oncogène HER2 était surexprimée chez 30 patientes en équivalent à 26,3%. Dans la série de cas de **Belhafiane (2015)**, 29% de la totalité des patientes avaient une surexpression de l'HER2.

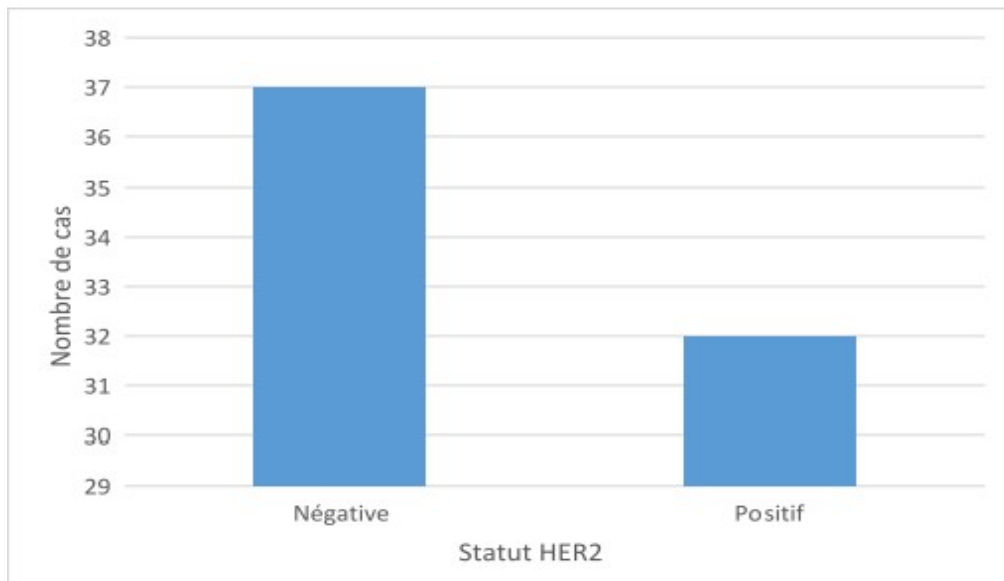


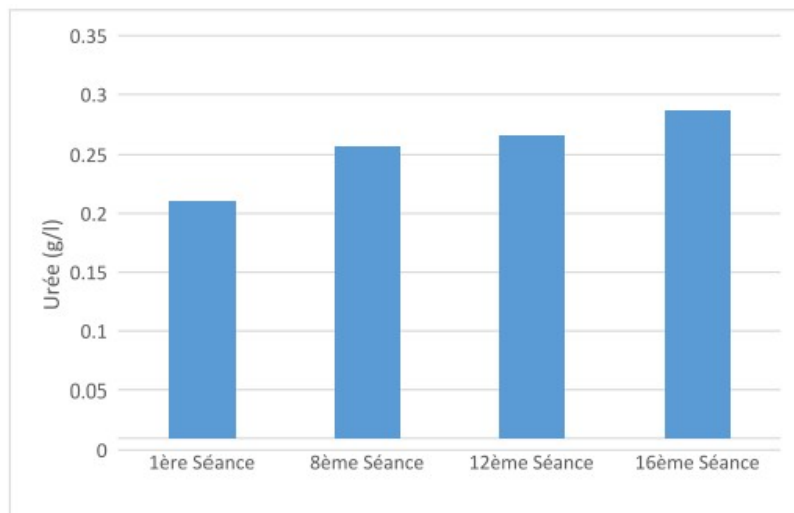
Figure 23. Répartition des cas selon le statu HER2.

## 5. Paramètres biochimiques

Certaines chimiothérapies peuvent être néphrotoxiques. Les lésions rénales induites par ces traitements sont souvent asymptomatiques. Il est donc essentiel de surveiller régulièrement les niveaux de créatinine et d'urée sanguine avant chaque séance de chimiothérapie. De plus, une hydratation adéquate avant et après l'administration du traitement peut aider à prévenir ces complications.

### 5.1. Urée

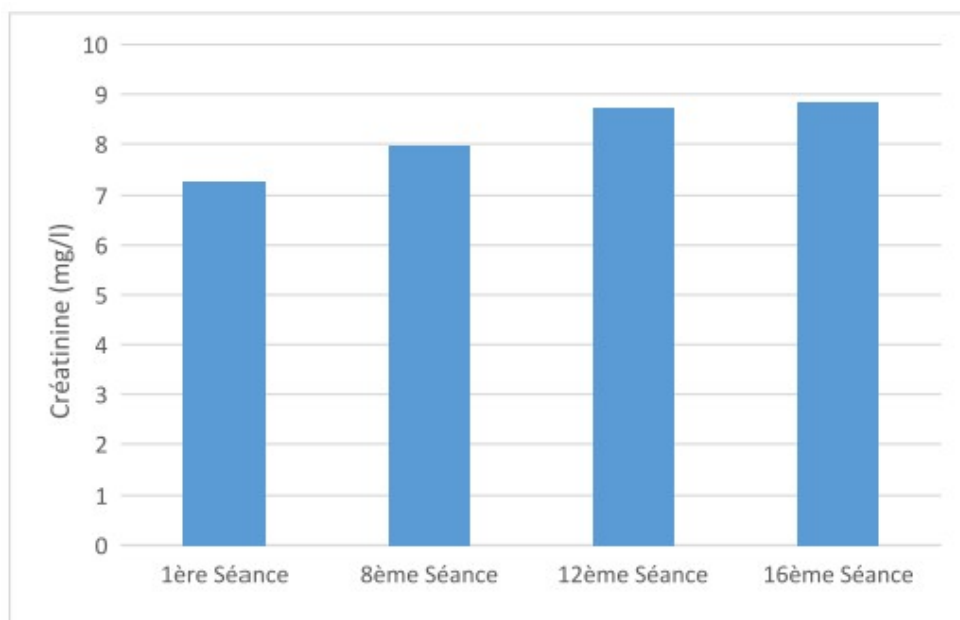
Les résultats obtenus révèlent une augmentation progressive de la concentration d'urée dans le sang, passant de 0,21 g/l à 0,28 g/l au cours des séances de chimiothérapie (figure 24). Cette augmentation suggère une possible altération de la fonction rénale, attribuable à l'accumulation toxique du traitement. Ces observations sont cohérentes avec celles de l'étude menée par **Isnard-Bagnis et al.** (2005), qui ont également noté une augmentation de l'urée chez les patientes sous chimiothérapie.



**Figure 24.** Variation du taux de l'urée.

## 5.2. Créatinine

Les données révèlent une augmentation progressive de la concentration de créatinine, passant de 7,28 mg/l lors de la première cure à 8,83 mg/l lors de la seizième séance (figure 25). Cette augmentation est attribuable au traitement anticancéreux suivi par la patiente.



**Figure 25.** Variation du taux de la créatinine.

# Conclusion

Le cancer du sein est une maladie génétique qui peut être héréditaire à transmission autosomique dominante. C'est la maladie mortelle la plus courante de nos jours, qui affectera davantage les femmes que les hommes. Il s'agit d'un dysfonctionnement des cellules des glandes mammaires.

Notre série de cas est formée de femmes atteintes de cancer du sein, ces patientes avaient subi au moins 16 cures de chimiothérapie.

D'après nos résultats, l'administration des agents de la chimiothérapie induit des variations des biomarqueurs rénaux. Nous avons enregistré une augmentation progressive des taux de l'urée et de la créatinine après plusieurs séances de chimiothérapie. La concentration de l'urée dans le sang est passée de 0,21 g/l à 0,28 g/l vers la 16<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie. Le taux de la créatinine est passé de 7,28 mg/l lors de la 1<sup>ère</sup> cure à 8,83 mg/l lors de la 16<sup>ème</sup> séance.

Cette augmentation des taux de biomarqueurs rénaux est le signe d'un éventuel début de dysfonctionnement des reins.

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 parvenir à des conclusions représentatives autant que possible sur la population d'Ain Temouchent.
- L'installation d'un registre de cancer de sein au niveau de la wilaya d'Aïn Témouchent.
- La détermination des biomarqueurs rénaux après la cure de chimiothérapie.

# *Les références*



- A

- A.O., Weinstein, A.L., Moller, T.R., Olsson, H., Ranstam, J., Goldbohm, R.A., van Abraham-Jaillon Ch. Complications de la chimiothérapie. Paris, 1999.
- Aloy, B., Janus, N., Isnard-Bagnis, C., Deray, G., & Launay-Vacher, V. (2021). Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie & Thérapeutique*, 17(7), 553-563.
- analysis of 85 cases from a national registry see comment. *J Clin Oncol*, 1989, 7: 781-789.
- Andrieu JM et Colonna Ed. Cancers : évolution, traitement et surveillance. ESTEM. Paris, 1997.
- Antoniou, A., Pharoah, P.D.P., Narod, S., Risch, H.A., Eyfjord, J.E., Hopper, J.L., Loman, N., Olsson, H., Johannsson, O., Borg, Å., Pasini, B., Radice, P., Manoukian, S., Eccles, D.M., Tang, N., Olah, E., Anton-Culver, H., Warner, E., Lubinski, J., Gronwald, J., Gorski, B., Tulinius, H., Thorlacius, S., Eerola, H., Nevanlinna, H., Syrjäkoski, K., Kallioniemi, O.-P., Thompson, D., Evans, C., Peto, J., Lalloo, F., Evans, D.G., and Easton, D.F. 2003. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am. J. Hum. Genet.* 72(5): 1117–1130.
- Ariarajah, N., Gerstel, E., Martin, P. Y., & Ponte, B. (2011). Biomarqueurs dans l'insuffisance rénale aiguë. *Rev Med Suisse*, 7, 490-4.
- Arnaud, A., Brossard, A.M., Charra, C et al. (2013). Les traitements du cancer du sein. *Institut National du Cancer*, 7, 23-35.
- Azam, S., Lange, T., Huynh, S., Aro, A.R., von Euler-Chelpin, M., Vejborg, I., Tjønneland, A., Lynge, E., and Andersen, Z.J. 2018. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Causes Control CCC* 29(6): 495–505.

- B

- Badwe, R., et al. (2013). Surgical removal of primary breast tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: a randomized controlled trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract S2-02*.
- Baillet F. (2015). *Cancérologie*. Université Pierre et Marie Curie, Niveau DCEM (P.158-298)
- Belhafiane S. 2015, *Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans*, (Thèse de Doctorat) Université Cadi Ayyad. Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech
- Bergerat, J.P. (2007). Place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein : reste-t-il des indications aux anti-oestrogènes de type tamoxifène ?. *Presse Med*, 36, 333-340.
- Bernstein, L., Enger, S., Haile, R.W., Paganini-Hill, A., Pike, M.C., Ross, R.K., Ursin,
- Berry, G., Cooper Booth, J., Jelihovsky, T., MacLennan, R., Shearman, R., Wang, Q.-
- Bicar, A. (2018). *Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge* (Thèse doctorat, Université de Limoges). Repérée à <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/7b22ab1b-ca22-4a8d-8a6a->

[5ac70e6f288f/blobholder:0/P20183322.](#)

- Bouaalloucha, S., ASMOUKI, H., & SOUMMANI, A. (2012). Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech. Marrakech-Maroc. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.
- Bournérias 1 et Choidow O. Mrthatreotate et psoriasis. Pharmacologie et parise en charge thérapeutique. Anu Dermatol vénéol , 1994, 121 : 69-74.
- Bouzbid, S., Aouras, H., Djeddi, H., & Yassi, F. (2014). Le cancer du sein chez la femme dans le département d'Annaba, Algérie. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 62, S215.
- Braga, C., Negri, E., La Vecchia, C., Filiberti, R., and Franceschi, S. 1996. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP 5(3): 159–164.
- Breast Cancer. 2002. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br. J. Cancer 87(11): 1234–1245.
- Brewer, H.R., Jones, M.E., Schoemaker, M.J., Ashworth, A., and Swerdlow, A.J. 2017. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res. Treat. 165(1): 193–200.
- Brinton, L. A., Schairer, C., Hoover, R. N., & Fraumeni, J. F. (1988). Facteurs menstruels et risque de cancer du sein. Cancer investigation, 6(3), 245-254.
- Brunner, L. S., Bare, B., Smeltzer, S., & Suddarth, D. S. (2011). Soins infirmiers en médecine et chirurgie 4: Fonctions rénale et reproductrice (Vol. 4). De Boeck Supérieur.

- C

- Cabarrot, E. (2000). Histoire naturelle des cancers du sein. Encycl Med chir, Gynécologie,
- Cadi Ayyad). Repérée à :<http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.12.010.865-A-10,17p>.
- Catsburg, C., Kim, R.S., Kirsh, V.A., Soskolne, C.L., Kreiger, N., and Rohan, T.E. 2015. Dietary patterns and breast cancer risk: a study in 2 cohorts. Am. J. Clin. Nutr. 101(4): 817–823.
- CGHFBC. 1996. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. The Lancet 347(9017): 1713–1727.
- Chlebowski, R.T., Hendrix, S.L., Langer, R.D., Stefanick, M.L., Gass, M., Lane, D., Rodabough, R.J., Gilligan, M.A., Cyr, M.G., Thomson, C.A., Khandekar, J., Petrovitch, H., McTiernan, A., and WHI Investigators. 2003. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 289(24): 3243–3253.
- clinical significance. Cancer Sci, 101, 2939- 2930.
- Colditz, G.A., Willett, W.C., Hunter, D.J., Stampfer, M.J., Manson, J.E., Hennekens, C.H., Rosner, B.A., and Speizer, F.E. 1993. Family History, Age, and

Risk of Breast Cancer: Prospective Data From the Nurses' Health Study. *JAMA* 270(3): 338–34

- Collins, R., Doll, R., Peto, R., Mabuchi, K., Preston, D., Hannaford, P., Kay, C.,
- Cosset J-M, Chargari C, Demoor C, Giraud P, Helfre S, Mornex F, et al. Prévention des cancers radio-induits 2016;20:S61—8.
- Cuzick, J., Duffy, S.W., Fentiman, I.S., Hayward, J.L., Wang, D.Y., McMichael, A.J.,

- D

- Damotte, D., Warren, S., Arrondeau, J., Boudou-Rouquette, P., Mansuet-Lupo, A., Biton, J., ... & Leroy, K. (2019). The tumor inflammation signature (TIS) is associated with anti-PD-1 treatment benefit in the CERTIM pan-cancer cohort. *Journal of Translational Medicine*, 17, 1-10.
- Dandamudi, A., Tommie, J., Nommsen-Rivers, L., and Couch, S. 2018. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Anticancer Res.* 38(6): 3209–3222.
- Dayer, J. M., & Schorderet, M. (1992). Physiopathologie de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation. Dans *Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Frisson Roche et Slatkine, 2, 512-630.
- de Chirurgie Générale de l'Hôpital Militaire Avicenne-Marrakech (Thèse de doctorat,
- den Brandt, P.A., Apelo, R.A., Baens, J., de la Cruz, J.R., Javier, B., Lacaya, L.B.,
- disponible sur [https://ajhs.atrss.dz/ressources/fichiers\\_produits/fichier\\_produit\\_220.pdf](https://ajhs.atrss.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_220.pdf).
- Dossus, L., Boutron-Ruault, M.-C., Kaaks, R., Gram, I.T., Vilier, A., Fervers, B., Manjer, J., Tjonneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Chang-Claude, J., Boeing, H., Steffen, A., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Sarantopoulou, M., Palli, D., Berrino, F., Tumino, R., Vineis, P., Mattiello, A., Bueno-de-Mesquita, H.B., Duijnhoven, F.J.B. van, Bakker, M.F., Peeters, P.H., Weiderpass, E., Bjerkaas, E., Braaten, T., Menéndez, V., Agudo, A., Sanchez, M.-J., Amiano, P., Tormo, M.-J., Barricarte, A., Butt, S., Khaw, K.-T., Wareham, N., Key, T.J., Travis, R.C., Rinaldi, S., McCormack, V., Romieu, I., Cox, D.G., Norat, T., Riboli, E., and Clavel-Chapelon, F. 2014. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the EPIC cohort. *Int. J. Cancer* 134(8): 1871–1888.

- E

- édition). *Correspondances en Onco-Théranostic*, 6(3), 129-131.
- El Fouhi, M., Benider, A., Gaëtan, K. Z. A., & Mesfioui, A. (2020). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. *Pan African Medical Journal*, 37(1).
- Espie M., Extra J-M et Marty M . . *Pharmacologie Tome II*. 2<sup>e</sup> édition stakine, Genève, 1992.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., and Bray, F. 2014. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5): E359–E386.
- <fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>.

- Friedenreich, C. M., & Cust, A. E. (2008). Activité physique et risque de cancer du sein : impact du moment, du type et de la dose d'activité et effets des sous-groupes de population. *British journal of sports medicine*, 42(8), 636-647.
- Frikha, N. et Chlif, M. (2021). Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205 (5), 519-527.
- Frikha, N., & Chlif, M. (2021). Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205(5), 519-527.

- G

- G., Yu, M.C., Longnecker, M.P., Newcomb, P., Bergkvist, L., Kalache, A., Farley, G., GARBAY JR. Anatomie du sein et de la région axillaire. In : *Cancer du sein : chirurgie diagnostique curatrice et reconstructrice*. Paris : McGraw-Hill, 1991 : 6-24
- GARBAY R. Anatomie à l'usage des radiologues ; 2008 ; p1-34
- Gefroy, M. (2010). *Traitement Chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur?* (thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy).
- GLOBOCAN 2012 age-specific table. (n.d.). Available from [http://globocan.iarc.fr/old/agespecific\\_table\\_r.asp?selection=224900&title=World&sex=2&type=0&stat=0&>window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0](http://globocan.iarc.fr/old/agespecific_table_r.asp?selection=224900&title=World&sex=2&type=0&stat=0&>window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0) [accessed 17 October 2017].
- Goodill, A., Green, J., Hermon, C., Key, T., Langston, N., Lewis, C., Reeves, G.,

- H

- Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Calle, E.E., Heath, C.W., Coates, R.J., Liff, J.M., Talamini, R., Chantarakul, N., Koetsawang, S., Rachawat, D., Morabia, A., Schuman, L., Stewart, W., Szklo, M., Bain, C., Schofield, F., Siskind, V., Band, P., Coldman, A.J., Gallagher, R.P., Hislop, T.G., Yang, P., Kolonel, L.M., Nomura, A.M.Y., Hu, J., Johnson, K.C., Mao, Y., De Sanjosé, S., Lee, N., Marchbanks, P., Ory, H.W., Peterson, H.B., Wilson, H.G., Wingo, P.A., Ebeling, K., Kunde, D., Nishan, P., Hopper, J.L., Colditz, G., Gajalanski, V., Martin, N., Pardthaisong, T., Silpisornkosol, S., Theetranont, C., Boosiri, B., Chutivongse, S., Jimakorn, P., Virutamasen, P., Wongsrichanalai, C., Ewertz, M., Adami, H.O., Bergkvist, L., Magnusson, C., Persson, I., Chang-Claude, J., Paul, C., Skegg, D.C.G., Spears, G.F.S., Boyle, P., Evstifeeva, T., Daling, J.R., Hutchinson, W.B., Malone, K., Noonan, E.A., Stanford, J.L., Thomas, D.B., Weiss, N.S., White, E., Andrieu, N., Brèmond, A., Clavel, F., Gairard, B., Lansac, J., Piana, L., Renaud, R., Izquierdo, A., Viladiu, P., Cuevas, H.R., Ontiveros, P., Palet, A., Salazar, S.B., Aristizabel, N., Cuadros, A., Tryggvadottir, L., Tulinius, H., Bachelot, A., Lê, M.G., Peto, J., Franceschi, S., Lubin, F., Modan, B., Ron, E., Wax, Y., Friedman, G.D., Hiatt, R.A., Levi, F., Bishop, T., Kosmelj, K., Primic-Zakelj, M., Ravnihar, B., Stare, J., Beeson, W.L., Fraser, G., Bullbrook, R.D., Cuzick, J., Duffy, S.W., Fentiman, I.S., Hayward, J.L., Wang, D.Y., McMichael, A.J., McPherson, K., Hanson, R.L., Leske, M.C., Mahoney, M.C., Nasca, P.C., Varma, A.O., Weinstein, A.L., Moller, T.R., Olsson, H., Ranstam, J., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A., Apelo, R.A., Baens, J., de la Cruz, J.R., Javier, B., Lacaya, L.B., Ngelangel, C.A., La Vecchia, C., Negri, E., Marubini, E., Ferraroni, M., Gerber, M., Richardson, S., Segala, C., Gatei, D., Kenya, P., Kungu, A., Mati, J.G., Brinton, L.A., Hoover, R., Schairer, C., Spirtas, R., Lee, H.P., Rookus, M.A., van Leeuwen, F.E., Schoenberg, J.A., McCredie, M., Gammon, M.D., Clarke, E.A., Jones, L., Neil, A., Vessey, M.,

- Yeates, D., Appleby, P., Banks, E., Beral, V., Bull, D., Crossley, B., Goodill, A., Green, J., Hermon, C., Key, T., Langston, N., Lewis, C., Reeves, G., Collins, R., Doll, R., Peto, R., Mabuchi, K., Preston, D., Hannaford, P., Kay, C., Rosero-Bixby, L., Gao, Y.T., Jin, F., Yuan, J.-M., Wei, H.Y., Yun, T., Zhiheng, C., Berry, G., Cooper Booth, J., Jelihovsky, T., MacLennan, R., Shearman, R., Wang, Q.-S., Baines, C.-J., Miller, A.B., Wall, C., Lund, E., Stalsberg, H., Shu, X.O., Zheng, W., Katsouyanni, K., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Dabancens, A., Martinez, L., Molina, R., Salas, O., Alexander, F.E., Anderson, K., Folsom, A.R., Hulka, B.S., Bernstein, L., Enger, S., Haile, R.W., Paganini-Hill, A., Pike, M.C., Ross, R.K., Ursin, G., Yu, M.C., Longnecker, M.P., Newcomb, P., Bergkvist, L., Kalache, A., Farley, T.M.M., Holck, S., Meirik, O., and Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2002. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br. J. Cancer* 87(11): 1234–1245.
- Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Calle, E.E., Heath, C.W., Coates, R.J., Liff, J.M., Talamini, R., Chantarakul, N., Koetsawang, S., Rachawat, D., Morabia, A., Schuman, L., Stewart, W., Szklo, M., Bain, C., Schofield, F., Siskind, V., Band, P., Coldman, A.J., Gallagher, R.P., Hislop, T.G., Yang, P., Kolonel, L.M., Nomura, A.M.Y., Hu, J., Johnson, K.C., Mao, Y., De Sanjosé, S., Lee, N., Marchbanks, P., Ory, H.W., Peterson, H.B., Wilson, H.G., Wingo, P.A., Ebeling, K., Kunde, D., Nishan, P., Hopper, J.L., Colditz, G., Gajalanski, V., Martin, N., Pardthaisong, T., Silpisornkosol, S., Theetranont, C., Boosiri, B., Chutivongse, S., Jimakorn, P., Virutamasen, P.,
  - Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
  - Hoover, R., Schairer, C., Spirtas, R., Lee, H.P., Rookus, M.A., van Leeuwen, F.E.,
  - Housni Alaoui, I. (2011). *Cancer du sein chez la femme âgée (thèse de doctorat, Université*
  - Howe, G. R., Hirohata, T., Hislop, T. G., Iscovich, J. M., Yuan, J. M., Katsouyanni, K., ... & Shunzhang, Y. (1990). Facteurs alimentaires et risque de cancer du sein : analyse combinée de 12 études cas-témoins. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute*, 82(7), 561-569.
  - Hsieh, C. C., Trichopoulos, D., Katsouyanni, K., & Yuasa, S. (1990). Âge à la ménarche, âge à la ménopause, taille et obésité comme facteurs de risque du cancer du sein : associations et interactions dans une étude cas-témoins internationale. *Revue international du cancer*, 46(5), 796-800.
  - Humbert, O., Lasserre, M., Bertaut, A., Fumoleau, P., Coutant, C., Brunotte, F. et Cochet, A. (2018). Débit sanguin et métabolisme du cancer du sein lors de la TEP 18F-FDG à double acquisition : corrélation avec le phénotype tumoral et la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. *Journal de médecine nucléaire* , 59 (7), 1035-1041.
  -
- I
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. 2010. Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. International Agency for Research on Cancer.

- Idmanga, S.(2019).Cancer du sein chez la femme jeune moins de 35 ans au service de gynécologie obstétrique CHU Med VI de Marrakech(Thèse de Doctorat,Faculté de médecine et de pharmacie- Marrakech, Université Cadi Ayyad).
- INCA. (2018). Institut national du cancer, Anatomie du sein. Repéré à <http://www.ecancer>.
- INCa. 2016. Antécédents familiaux - Facteurs de risque | Institut National Du Cancer. Available from <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-dusein/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux> [accessed 10 June 2018].
- Iwatsuki, M. et al. (2010). Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its

- J

- JABA Siham," CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE Facteurs de risque et prévention (A propos de 23 cas)", FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT, ANNEE : 2016,page7-8.
- Jacob, L., & Bataille, A. QUELS MARQUEURS POUR PRÉDIRE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE?.2014
- Jones, M.E., Schoemaker, M.J., Wright, L.B., Ashworth, A., and Swerdlow, A.J. 2017. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res. BCR* 19.
- Judith Passildas Jahanmohan. Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif. Médecine humaine et pathologie. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2019. Français. (NNT : 2019CLFAS003).

- K

- Kahlenborn, C., Modugno, F., Potter, D.M., and Severs, W.B. 2006. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 81(10): 1290–1302.
- Keïta, M. M. (2018). Cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans au mali profils épidémiologiques et histopathologies.
- Key, T., Appleby, P., Barnes, I., Reeves, G., and Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. 2002. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 94(8): 606–616.
- Khalis, M., Charbotel, B., Chajès, V., Rinaldi, S., Moskal, A., Biessy, C., ... & El Rhazi, K. (2018). Menstrual and reproductive factors and risk of breast cancer: A case-control study in the Fez region, Morocco. *PloS one*, 13(1), e0191333.
- Kim S ., Howell SB et al. Dose intensification of cisplatin chemotherapy through weekly administration. *Ann Oncol*, 1993, 4 : 221-227.
- Kleiknecht D et plandairs. Les insuffisance rénales aiguë associes a des médicaments. *Néphrologie*, 1986, 7 : 41-46
- Kumle, M., Weiderpass, E., Braaten, T., Persson, I., Adami, H.-O., and Lund, E. 2002. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 11(11):

1375–1381.

- Kvåle, G., & Heuch, I. (1988). Facteurs menstruels et risque de cancer du sein. *Cancer*, 62(8), 1625-1631.

- L

- L., Molina, R., Salas, O., Alexander, F.E., Anderson, K., Folsom, A.R., Hulka, B.S.,
- La ligue contre le cancer. 2018. Prévention et dépistage du cancer du sein. Available from <https://www.liguecancer.ch/prevenir-le-cancer/depistage-et-prevention-ducancer/cancer-du-sein/prevention-et-depistage-du-cancer-du-sein/> [accessed 25 October 2018].
- Lacroix-Triki M., Penault-Llorca F. (2017). Classification TNM pour le cancer du sein (8e
- Laudisio, D., Muscogiuri, G., Barrea, L., Savastano, S., and Colao, A. 2018. Obesity and breast cancer in premenopausal women: Current evidence and future perspectives. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*
- Laueriere, C. (2006). thèse sur : organisation de prise en charge du cancer du sein en picardie :Apport des bases de données a disposition de l assurance maladie .université de droit et de la sante . lille 2, faculte de medecine Henri Waremboueg.lille.
- Launay-Vacher, V., Isnard-Bagnis, C., Janus, N., Karie, S., & Deray, G. (2008). Chimiothérapie et toxicité rénale. *Bulletin du cancer*, 95(8), F96.
- Lesene JB. , Rothschild N et al. Cancer. Associated hemolytic - uremie syndrome
- Li, C.I., Malone, K.E., Porter, P.L., Weiss, N.S., Tang, M.-T.C., Cushing-Haugen, K.L., and Daling, J.R. 2003. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 289(24): 3254–3263.
- Liebens, F., Carly, B., Pastijn, A., Fastrez, M., and Vandromme, J. 2008. Desire for a Child and Breast Cancer. *Acta Chir. Belg.* 108(1): 83–87.
- London, S.J., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Rosner, B.A., and Speizer, F.E. 1989. Prospective Study of Smoking and the Risk of Breast Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 81(21): 1625–1631.
- Lorient, Y., et Mordant, P. (2011). Cancérologie, cahiers des ECN, conférences de consensus. Elsevier Masson, Paris.
- Luo, J., Margolis, K.L., Wactawski-Wende, J., Horn, K., Messina, C., Stefanick, M.L., Tindle, H.A., Tong, E., and Rohan, T.E. 2011. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *The BMJ* 342.

- M

- M .Hamdi Cherif, et al, Données d'incidence du réseau National des Registres du Cancer, Algérie ,2015 ; Revue Elhakim numéro hors série, Vol II, Avril 2018.de l'Algérie, Est. "Incidence, trends and geographical variation of breast cancer in the eastern, southeast region of Algeria (2014-2018)."
- Maalej, M., Frikha, H., Salem, S. B., Daoud, J., Bouaouina, N., Abdallah, M. B., & Romdhane, K. B. (1999). Le cancer du sein en Tunisie: étude clinique et épidémiologique. *Bulletin du cancer*, 86(3), 302-6.
- Mahjoub, N., Kamel, B. S., Mokrani, A., Mansouri, H., Achour, L., Chraïet, N., & Fehri, R. (2021). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie. *La Tunisie Médicale*, 99(4), 441.

- Marty M., Calvo F et al. Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique. Paris, 1988.
  - McPherson, K., Hanson, R.L., Leske, M.C., Mahoney, M.C., Nasca, P.C., Varma, Mercadal, L. (2015). Marqueurs tumoraux dans l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(2), 122-124.
  - Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P.A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L.M., and Ding, W. 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266(5182): 66–71.
  - Mongis, A. (2017). *Une nouvelle stratégie d'immunothérapie: cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale* (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).
  - Mørch, L.S., Skovlund, C.W., Hannaford, P.C., Iversen, L., Fielding, S., and Lidegaard, Ø. 2017. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 377(23): 2228–2239.
  - Morimoto, L.M., White, E., Chen, Z., Chlebowski, R.T., Hays, J., Kuller, L., Lopez, A.M., Manson, J., Margolis, K.L., Muti, P.C., Stefanick, M.L., and McTiernan, A. 2002. Obesity, Body Size, and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: The Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 13(8): 741–751.
  - MOUSTOIFA El-Farouck. (2010). Nouveaux outils moléculaires de diagnostic des étapes invasives des cancers. Université Bordeaux 1, École Doctorale des Sciences Chimiques
- N
- Namer M., Gligorov J., Luporsi E. (2005). Cancer du sein: Recommandations pour la pratique clinique. *Oncologie*.
  - Ngelangel, C.A., La Vecchia, C., Negri, E., Marubini, E., Ferraroni, M., Gerber, M., O'dwyer PJ., Stevenson JP and Johnson SW. Clinical status of cisplatin, carboplatin and other platinum. Based antitumor drugs. Wily. Vch, Zurich, 1999, 29-70.
- P
- Pala, V., Krogh, V., Berrino, F., Sieri, S., Grioni, S., Tjønneland, A., Olsen, A., Jakobsen, M.U., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Romieu, I., Linseisen, J., Rohrmann, S., Boeing, H., Steffen, A., Trichopoulou, A., Benetou, V., Naska, A., Vineis, P., Tumino, R., Panico, S., Masala, G., Agnoli, C., Engeset, D., Skeie, G., Lund, E., Ardanaz, E., Navarro, C., Sánchez, M.-J., Amiano, P., Svatetz, C.A.G., Rodriguez, L., Wirfält, E., Manjer, J., Lenner, P., Hallmans, G., Peeters, P.H.M., van Gils, C.H., Bueno-de-Mesquita, H.B., van Duijnhoven, F.J.B., Key, T.J., Spencer, E., Bingham, S., Khaw, K.-T., Ferrari, P., Byrnes, G., Rinaldi, S., Norat, T, Michaud, D.S., and Riboli, E. 2009. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 90(3): 602–612.
  - Parkin, D.M. 2004. International variation. *Oncogene* 23(38): 6329–6340.
  - Petiot, S. et Herisson, C (2002). Cancer du sein traité et médecine de rééducation, problème en médecine de rééducation. Elsevier-Masson.
  - Pirre C., et Mariotti MCP. *Médecine et risqué au travail: guide du medicine en milieu masson*. Paris, 2002, 392-395.
  - Primic-Zakelj, M., Ravnihar, B., Stare, J., Beeson, W.L., Fraser, G., Bullbrook, R.D.,



- R

- Researchgate.(2019).Les artères et les veines du sein. Repéré à [https://www.researchgate.net/figure/Les-arteres-et-les-veines-du-sein\\_10\\_fig2](https://www.researchgate.net/figure/Les-arteres-et-les-veines-du-sein_10_fig2)
- Richardson, S., Segala, C., Gatei, D., Kenya, P., Kungu, A., Mati, J.G., Brinton, L.A.,
- Robert, S.A., Strombom, I., Trentham-Dietz, A., Hampton, J.M., McElroy, J.A., Newcomb, P.A., and Remington, P.L. 2004. Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiol. Camb. Mass* 15(4): 442–450.
- Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: an updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environmental research* 2018;160:152—82.
- Rodrigues, B., Anchisi, S., Petignat, P. A., & Gobin, N. (2017). Néphrotoxicité des thérapies oncologiques. *Revue Médicale Suisse*, 13, 1055-1058.
- Rosenberg, L., Zhang, Y., Coogan, P.F., Strom, B.L., and Palmer, J.R. 2009. A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. *Am. J. Epidemiol.* 169(4): 473–479
- Rosero-Bixby, L., Gao, Y.T., Jin, F., Yuan, J.-M., Wei, H.Y., Yun, T., Zhiheng, C.,

- S

- S., Baines, C.-J., Miller, A.B., Wall, C., Lund, E., Stalsberg, H., Shu, X.O., Zheng,
- Schoenberg, J.A., McCredie, M., Gammon, M.D., Clarke, E.A., Jones, L., Neil, A.,
- Serin, D., Dilhuydy, J. M., Romestaing, P., Guiochet, N., Gledhill, J., Bret, P., ... & Flinois, A. (2004). Parcours de femmes 2001. Enquête française sur la prise en charge globale de la maladie auprès de 1 870 patientes atteintes de cancers mammaires ou gynécologiques et de leurs soignants. *Oncologie*, 6(7), 494-504.
- Service de radiothérapie.
- Sherwood, L. (2011) : Fundamentals of human physiology. Cengage Learning : 228-259.
- Sibih, S. (2019). Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service
- 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). Repérée à <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/2019.htm>
- Souberbielle, J. C., Boutten, A., Carlier, M. C., Chevenne, D., Coumaros, G., Lawson-Body, E., ... & Houillier, P. (2006). Variabilité inter-méthodes dans la mesure de la PTH : implications pour la prise en charge des patients atteints d'IRC. *Kidney international*, 70(2), 345-350.
- Stoll, B. 1998. Teenage obesity in relation to breast cancer risk. *Int. J. Obes.* 22(11): 1035–1040
- Sun, Y.-S., Zhao, Z., Yang, Z.-N., Xu, F., Lu, H.-J., Zhu, Z.-Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P.-P., and Zhu, H.-P. 2017. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int. J. Biol. Sci.* 13: 1387–1397. doi:10.7150/ijbs.21635.

T

- T.M.M., Holck, S., Meirik, O., and Collaborative Group on Hormonal Factors in

- Tehard, B., Kaaks, R., and Clavel-Chapelon, F. 2005. Body silhouette, menstrual function at adolescence and breast cancer risk in the E3N cohort study. *Br. J. Cancer* 92(11): 2042–2048.
- Terry, P., Jain, M., Miller, A.B., Howe, G.R., and Rohan, T.E. 2002. Dietary carotenoids and risk of breast cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 76(4): 883–888. doi:10.1093/ajcn/76.4.883.
- Thakur, K.K., Bordoloi, D., and Kunnumakkara, A.B. 2018. Alarming Burden of Triple Negative Breast Cancer in India. *Clin. Breast Cancer* 18(3): e393–e399.

U

- Université Cadi Ayyad). Repérée à <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/2019.htm>

V

- Vessey, M., Yeates, D., Appleby, P., Banks, E., Beral, V., Bull, D., Crossley, B.,
- Vieira, R., Tobar, J.S.S., Dardes, R., and Thuler, L.C.S. 2018. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Breast Cancer Development: A Case-Control Study in Brazil. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 19(3): 703–707.

W

- W., Katsouyanni, K., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Dabancens, A., Martinez,
- Wongsrichanalai, C., Ewertz, M., Adami, H.O., Bergkvist, L., Magnusson, C., Persson, I., Chang-Claude, J., Paul, C., Skegg, D.C.G., Spears, G.F.S., Boyle, P., Evstifeeva, T., Daling, J.R., Hutchinson, W.B., Malone, K., Noonan, E.A., Stanford, J.L., Thomas, D.B., Weiss, N.S., White, E., Andrieu, N., Brêmond, A., Clavel, F., Gairard, B., Lansac, J., Piana, L., Renaud, R., Izquierdo, A., Viladiu, P., Cuevas, H.R., Ontiveros, P., Palet, A., Salazar, S.B., Aristizabel, N., Cuadros, A., Tryggvadottir, L., Tulinius, H., Bachelot, A., Lê, M.G., Peto, J., Franceschi, S., Lubin, F., Modan, B., Ron, E., Wax, Y., Friedman, G.D., Hiatt, R.A., Levi, F., Bishop, T., Kosmelj, K.,
- Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., Collins, N., Gregory, S., Gumbs, C., and Micklem, G. 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378(6559): 789–792.

Y

- Yong, L.C., Brown, C.C., Schatzkin, A., and Schairer, C. 1996. Prospective study of relative weight and risk of breast cancer: the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up study, 1979 to 1987-1989. *Am. J. Epidemiol.* 143(10): 985–995.

- Z

- Zaki, H. M., Garba-Bouda, O., Garba, S. M., & Nouhou, H. (2013). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 4(5), 185-191.

**Les sites web :**

<https://www.wcrf.org/>

<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Tumorectomie-et-quadrantectomie>

<https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-rein/la-creatinine/>

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/%C3%A9quilibre-%C3%A9lectrolytique/pr%C3%A9sentation-des-%C3%A9lectrolytes>

<https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-senorif-2021-2022.pdf>

<https://sfap.org/rubrique/definition-et-organisation-des-soins-palliatifs-en-france>

<https://sfap.org/rubrique/definition-et-organisation-des-soins-palliatifs-en-france>

<https://cancer-du-sein.pagesjaunes.fr/comprendre/therapies-ciblees-cancer-du-sein>

<https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2021/12/Lacide-urique-1.docx>

<https://www.qare.fr/sante/prise-de-sang/uree-elevee/>

<https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladie-urinaire/uree-deroulement-interet>

[https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c\\_498707/proteine-c-reactive-sang](https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498707/proteine-c-reactive-sang)

<https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-urinaires/proteinurie-causes-traitements>

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/%C3%A9quilibre-%C3%A9lectrolytique/pr%C3%A9sentation-des-%C3%A9lectrolytes>

✓ [www.spinreact.com](http://www.spinreact.com)