



République Algérienne Démocratique et Populaire
 Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem
 Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie
 Département de Biologie

UNIVERSITÉ
 Abdelhamid Ibn Badis
 MOSTAGANEM

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de
MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Biochimie appliquée

Par

MUTOTA Donélia Paulino Sabão

&

SALVADO Gisela de Luísa João

Thème :

Effets des traitements anticancéreux sur les fonctions rénales et hépatiques chez les patients atteints de cancer du sein au niveaux du CHU de Mostaganem

Soutenue le 12/06/2024 devant le jury composé de :

Présidente	GRAR Hadria	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur	BENGHARBI Zineb	MCB	Université de Mostaganem
Examinatrice	RACHED Wahiba	MCA	Université de Mostaganem
Co-encadreur	DAHMOUNI Said	MAA	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciements

Nous remercions tout d'abord à Dieu tout puissant pour son amour, pour la force qu'Il nous a donnée pendant toutes nos années universitaires.

Nos sincères gratitudee à notre encadreur **Mme BENGHARBI Z**, pour sa patience et ses conseils. Nous avons eu l'honneur d'être parmi ses élèves et de bénéficier de son riche enseignement. Ses qualités pédagogiques et humaines sont pour nous un modèle.

Nos remerciements les plus sincères à **M. DAHMOUNI S** pour son accueil chaleureux, sa gentillesse, sa patience, ses conseils pleins de sens et pour le courage qu'il nous a donné durant toutes ses années.

Nos remerciements vont également à **M. BENABDELMOUMENE D** pour sa patience et son soutien pendant l'élaboration de ce travail.

Nos remercions également aux membres du jury, **Mme GRAR H** pour avoir accepté de présider le jury ainsi que **Mme RACHED W** qui a bien accepté d'examiner ce travail.

Toutes nos reconnaissances à **Docteur Habib** et son équipe du service d'oncologie du CHU de Mostaganem, qui ont tout fait pour qui nous nous sentions chez nous et à qui nous exprimons nos sincères remerciements pour leur aide durant toute la période de ce stage de fin d'études.

Enfin, nous avons à remercier tout le corps professoral de l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, pour le travail énorme qu'il effectue pour créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études.

Dédicace

À mon très cher père, **Paulino Sabão** et ma très chère mère, **Hortense Alberto Siteo** j'aimerais vous remercier pour votre engagement, tous les sacrifices, responsabilité et amour envers moi depuis le début de mes études.

Vous avez toujours été présent pour les bons conseils.

Votre affection et soutien m'ont été d'un grand secours au long de toute ma vie, car je savais que je n'étais pas seule.

Que ce travail soit signe de ma reconnaissance envers vous.

À mes oncles: **Hilário Siteo et Matilde Zitha**, merci pour vos paroles d'encouragements comblés de beaucoup d'amour.

À mon grand-père: **Alberto Siteo**, merci pour votre encouragement.

À mes sœurs: **Dárcia**, pour être ma source d'inspiration et **Jennifer**, pour toujours m'encourager et me soutenir tout au long de ces années.

À mes frères: **René, Norton, Leovegildo, Ryan, Tenday, Tauray**

Mes cousines : **Lindanelly, Michelle, Berila.**

Un grand et spécial merci à Poivre Noir: **Cleidy, Diana, Esmeralda**

À mes amies pour la vie: **Moses, Eurinilce, Cláudio, Hélio, Éric.**

À ma belle: **Ildarminda**

À mes collègues: **Dário, Rachel, Françoise**

À ma Famille de l'Algérie : **Frère Xema, Frère Bernard, Père Jean Marie, Augustin**

À ma binôme et compagnon de bataille: **Gisela Salvado** merci pour toutes ces années que nous avons passés ensemble, pour les obstacles que nous avons surmontés et ton soutien.

Je dédie ce travail à toute ma famille, mes ami(e)s.

Donélia Paulino

Dédicace

En tout premier, je remercie à Dieu le tout puissant pour sa grâce, pour la vie, je suis vraiment reconnaissante de son amour, sa bonté et, de m'avoir donné la force pour terminer mes études, merci Seigneur.

Je dédie ce modeste travail:

À mes parents: mon cher Père **Joao Costa Salvado** et ma chère Mère **Maria Palmira Albino Mualiholane**, aucune dédicace ne pourrait être assez éloquente pour exprimer la gratitude et l'amour que J'ai pour vous, un grand merci à vous pour votre engagements, soutien et les bons conseils tout au long de mon parcours.

Que Dieu procure bonne santé et longue vie à celle que j'aime beaucoup comme une douzième mère et qui m'a soutenue tout au long de mon parcours, ma tante **Alcinda Da Costa Salvado**

À mes frères : mon confident **Dieckman Salvado** les mots ne suffisent point pour exprimer l'amour et la gratitude envers toi mon grand frère, mes amours **Stephan Salvado et Ivaldo Salvado**

À mes amours de sœurs: **Flower De Nelson, Sheron De Faro**, c'est pour vous aussi

À mes amis de destiné: **Ildarminda Isaias, Anita Paixão, Naira Boa et Vianie Bobdac**, Je remercie à Dieu pour votre vie vous êtes une bénédiction pour moi, je vous porte dans mon cœur.

À mon oncle **Rodrigo Faro** un grand merci, pour la gentillesse et l'amour inconditionnel à mon égard

À mes sœurs en Christe: **Françoise et Rachel**

À mes amis: **Claudio Marina, Carol Nandol, Cleidy Andrea, Yolanda Dias, Christian Bilolo** et mon binôme d'amour **Donélia Mutota** pour son soutien moral

À toute ma famille et mes ami(e)s qui ont été présentes au long de mon parcours.

Gisela Salvado

Résumé

Cette étude a évalué les effets des traitements anticancéreux sur les fonctions rénales et hépatiques chez 70 patientes atteintes de cancer du sein. Les patientes ont été réparties en quatre tranches d'âge : 20-30 ans, 31-40 ans, 41-50 ans, et 50 ans et plus.

Les niveaux de créatinine ont montré une augmentation notable chez les femmes de 20 à 30 ans, passant de 6,008 avant traitement à 7,944 après la séance 6. En revanche, les femmes de 31 à 40 ans ont vu une réduction de 8,01 à 5,574 après le traitement.

Les enzymes hépatiques ont également varié. Les niveaux d'ALAT chez les femmes de 20 à 30 ans ont diminué de 39,533 avant traitement à 16,333 lors de la séance 3, avant de remonter à 47,461 à la séance 6. Pour les femmes de 31 à 40 ans, les niveaux d'ALAT ont augmenté de 31,548 avant traitement à 40,594 à la séance 6.

Les niveaux de PAL ont montré des augmentations significatives, notamment pour les femmes de 20 à 30 ans, passant de 141,889 avant traitement à 278,222 à la séance 3. Les femmes de 50 ans et plus ont vu leurs niveaux de PAL augmenter de 101,65 avant traitement à 235,604 à la séance 6.

Les niveaux de GGT ont également présenté des variations. Pour les femmes de 20 à 30 ans, les niveaux de GGT sont passés de 77,6 avant traitement à 118,8 à la séance 5. Les femmes de 31 à 40 ans ont vu leurs niveaux de GGT augmenter de 48,706 avant traitement à 245,417 à la séance 6.

En ce qui concerne la bilirubine, les femmes de 50 ans et plus ont montré des niveaux élevés avant traitement (5,041), qui ont chuté à 2,402 à la séance 5 avant d'augmenter de nouveau.

L'albumine a également montré des variations importantes. Les femmes de 20 à 30 ans ont vu leurs niveaux d'albumine passer de 11,54 à la séance 1 à 30,25 à la séance 6. Les femmes de 31 à 40 ans ont présenté une augmentation de 3,028 à la séance 2 à 40,594 à la séance 6.

Ces résultats indiquent des effets significatifs des traitements anticancéreux sur les fonctions rénales et hépatiques, nécessitant une surveillance attentive et des stratégies de gestion des effets secondaires pour améliorer la qualité de vie des patientes.

Mots-clés : Cancer du sein, traitements anticancéreux, fonctions rénales, enzymes hépatiques

Abstract

This study evaluated the effects of anticancer treatments on renal and hepatic functions in 70 female breast cancer patients. The patients were divided into four age groups: 20-30 years, 31-40 years, 41-50 years, and 50 years and older.

The creatinine levels showed a notable increase in women aged 20 to 30, rising from 6.008 before treatment to 7.944 after session 6. In contrast, women aged 31 to 40 saw a reduction from 8.01 to 5.574 after treatment.

Hepatic enzymes also varied. ALT levels in women aged 20 to 30 decreased from 39.533 before treatment to 16.333 in session 3, before rising again to 47.461 in session 6. For women aged 31 to 40, ALT levels increased from 31.548 before treatment to 40.594 in session 6.

PAL levels showed significant increases, particularly for women aged 20 to 30, rising from 141.889 before treatment to 278.222 in session 3. Women aged 50 and older saw their PAL levels increase from 101.65 before treatment to 235.604 in session 6.

GGT levels also showed variations. For women aged 20 to 30, GGT levels rose from 77.6 before treatment to 118.8 in session 5. Women aged 31 to 40 saw their GGT levels increase from 48.706 before treatment to 245.417 in session 6.

Regarding bilirubin, women aged 50 and older showed elevated levels before treatment (5.041), which dropped to 2.402 in session 5 before rising again.

Albumin levels also showed significant variations. Women aged 20 to 30 saw their albumin levels rise from 11.54 in session 1 to 30.25 in session 6. Women aged 31 to 40 showed an increase from 3.028 in session 2 to 40.594 in session 6.

These results indicate significant effects of anticancer treatments on renal and hepatic functions, necessitating careful monitoring and management strategies to improve the quality of life for patients.

Keywords: Breast cancer, anticancer treatments, renal functions, hepatic enzymes

ملخص الدراسة

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تأثير العلاجات المضادة للسرطان على وظائف الكلى والكبد لدى 70 مريضة بسرطان الثدي. تم تقسيم المريضات إلى أربع فئات عمرية: من 20 إلى 30 عامًا، من 31 إلى 40 عامًا، من 41 إلى 50 عامًا، و50 عامًا فما فوق.

أظهرت مستويات الكرياتينين زيادة ملحوظة لدى النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 20 و30 عامًا، حيث ارتفعت من 6.008 قبل العلاج إلى 7.944 بعد الجلسة السادسة. في المقابل، شهدت النساء في الفئة العمرية من 31 إلى 40 عامًا انخفاضًا من 8.01 إلى 5.574 بعد العلاج.

أظهرت إنزيمات الكبد أيضًا تباينًا في النتائج. انخفضت مستويات ALT لدى النساء في الفئة العمرية من 20 إلى 30 عامًا من 39.533 قبل العلاج إلى 16.333 في الجلسة الثالثة، قبل أن ترتفع مرة أخرى إلى 47.461 في الجلسة السادسة. بالنسبة للنساء في الفئة العمرية من 31 إلى 40 عامًا، ارتفعت مستويات ALT من 31.548 قبل العلاج إلى 40.594 في الجلسة السادسة.

أظهرت مستويات PAL زيادات كبيرة، خاصة بالنسبة للنساء في الفئة العمرية من 20 إلى 30 عامًا، حيث ارتفعت من 141.889 قبل العلاج إلى 278.222 في الجلسة الثالثة. شهدت النساء في الفئة العمرية من 50 عامًا فما فوق زيادة في مستويات PAL من 101.65 قبل العلاج إلى 235.604 في الجلسة السادسة.

كما أظهرت مستويات GGT تباينًا في النتائج. بالنسبة للنساء في الفئة العمرية من 20 إلى 30 عامًا، ارتفعت مستويات GGT من 77.6 قبل العلاج إلى 118.8 في الجلسة الخامسة. شهدت النساء في الفئة العمرية من 31 إلى 40 عامًا زيادة في مستويات GGT من 48.706 قبل العلاج إلى 245.417 في الجلسة السادسة.

أما بالنسبة لمستويات البيليروبين، فقد أظهرت النساء في الفئة العمرية من 50 عامًا فما فوق مستويات مرتفعة قبل العلاج (5.041)، والتي انخفضت إلى 2.402 في الجلسة الخامسة قبل أن ترتفع مرة أخرى.

أظهرت مستويات الألبومين أيضًا تباينًا كبيرًا. شهدت النساء في الفئة العمرية من 20 إلى 30 عامًا زيادة في مستويات الألبومين من 11.54 في الجلسة الأولى إلى 30.25 في الجلسة السادسة. أظهرت النساء في الفئة العمرية من 31 إلى 40 عامًا زيادة من 3.028 في الجلسة الثانية إلى 40.594 في الجلسة السادسة.

تشير هذه النتائج إلى تأثيرات كبيرة للعلاجات المضادة للسرطان على وظائف الكلى والكبد، مما يستدعي مراقبة دقيقة واستراتيجيات إدارة لتقليل الآثار الجانبية وتحسين جودة حياة المريضات.

سرطان الثدي، العلاجات المضادة للسرطان، وظائف الكلى، إنزيمات الكبد: الكلمات المفتاحية

Liste des tableaux

TABLEAU 1: PRÉSENTATION DES DIFFÉRENTS TYPES DE TUMEURS EN FONCTION DU TISSU D'ORIGINE DES CELLULES TUMORALES	6
TABLEAU 2: MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LA NEPHROTOXICITÉ DES THÉRAPIES ONCOLOGIQUES	23
TABLEAU 3: MÉCANISME, SURVEILLANCE ET PRÉVENTION DES IMPLICATIONS RÉNALES DES THÉRAPIES ONCOLOGIQUES	23

Liste des figures

FIGURE 1: MORTALITÉ PAR TYPE DE CANCER LE PLUS FRÉQUENT PAR PAYS EN 2022 (A: HOMMES, B:FEMMES)	5
FIGURE 2: HISTOPATHOLOGIE DES DIFFÉRENTS CARCINOMES DU SEIN	7
FIGURE 3: COUPE TRANSVERSALE DU SEIN	8
FIGURE 4: CARCINOME CANALAIRE IN SITU ET INFILTRANT	9
FIGURE 5: CARCINOME LOBULAIRE IN SITU ET INFILTRANT	10
FIGURE 6: SITES D'ACTION CELLULAIRE DES MÉDICAMENTS CHIMIOTHÉRAPEUTIQUE	13
FIGURE 7: PHYSIOLOGIE DE LA PRODUCTION DE L'ŒSTROGÈNE.....	15
FIGURE 8: SUREXPRESSION DE HER2	16
FIGURE 9: ANATOMIE DU SYSTÈME URINAIRE	18
FIGURE 10 COUPE LONGITUDINALE DU REIN	19
FIGURE 11: MÉCANISME DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE	22
FIGURE 12: : STRUCTURE DU FOIE	26
FIGURE 13: MÉCANISMES DES LÉSIONS HÉPATIQUES	32
FIGURE 14: MÉCANISMES DE LA STÉATOSE HÉPATIQUE.....	33
FIGURE 15: MOYENNE DE LA CRÉATININE REPARTIE SELON LE GROUPE D'ÂGE ET LES SÉANCES DE TRAITEMENT.....	43
FIGURE 16: MOYENNE DE L'URÉE REPARTIE SELON LE GROUPE D'ÂGE ET LES SÉANCES DE TRAITEMENT.....	44
FIGURE 17: MOYENNE DE L'ALAT REPARTI SELON LE GROUPE D'ÂGE ET LES SÉANCES DE TRAITEMENT.....	45
FIGURE 18: MOYENNE DE L'ASAT REPARTI SELON LE GROUPE D'ÂGE ET LES SÉANCES DE TRAITEMENT.....	46
FIGURE 19: MOYENNE DE LA PAL REPARTI SELON LE GROUPE D'ÂGE ET LES SÉANCES DE TRAITEMENT.....	47
FIGURE 20: MOYENNE DU GGT REPARTI SELON LE GROUPE D'ÂGE ET LES SÉANCES DE TRAITEMENT.....	48
FIGURE 21: MOYENNE DE LA BILIRUBINE REPARTIE SELON LE GROUPE D'ÂGE ET LES SÉANCES DE TRAITEMENT.....	49

FIGURE 22: MOYENNE DE LA BILIRUBINE REPARTIE SELON LE GROUPE D'ÂGE ET LES SÉANCES
DE TRAITEMENT..... 50

Liste des abréviations

AINS: Anti- inflammatoires non stéroïdiens
ALAT: Alanine-aminotransférase
ASAT: Aspartate-aminotransférase
ATP8B1: ATPase phospholipide transporting 8 B1
BCLM: Breast cancer liver metastasis
BRCA1: Breast cancer 1
BRCA2: Breast cancer 2
OMS: Organisation mondiale de la santé
BSEP: Bile Salt Export Pump
IR: Insuffisance rénale
IRC: Insuffisance rénale chronique
IRA: Insuffisance rénale aiguë
CIRC: Centre international de recherche sur le cancer
CCI: Carcinome canalaire infiltrant
CIS: Carcinome in situ
CLIS: Carcinome lobulaire in situ
CLI: Carcinome lobulaire infiltrant
DFG: Débit de filtration glomérulaire
GFR: Glomerular Filtration Rate
GGT: Gammaglutamyl-transpeptidase
HER2 ou ErbB2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IEC :Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IMC: Indice de masse corporelle
IRM:Imagerie par résonance magnétique
OPAL: Phosphatase alcaline
ROS: Reactive oxygen species
SBR:Scarff, Bloom et Richardson
TEP: Tomographie par émission de position
TFGe: taux de filtration glomérulaire estimé
TGO ou SGOT: Sérum-glutamyl-oxaloacétate-transférase
TLS : Syndrome de lyse tumorale

UICC: Union internationale contre le cancer

LH-RH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

MELD: Model for End Stage Liver Disease

ANOVA: Analysis of Variance

SIADH: Syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Anti-HTA: Antihypertenseur artérielle

UI/L: Unité internationale par litre

Table des matières

<i>Remerciements</i>	<i>i</i>
<i>Dédicace</i>	<i>ii</i>
<i>Dédicace</i>	<i>ii</i>
<i>Résumé</i>	<i>iii</i>
<i>Abstract</i>	<i>iv</i>
<i>ملخص الدراسة</i>	<i>v</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>vi</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>vii</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>ix</i>
<i>Table des matières</i>	<i>xi</i>
<i>Introduction générale</i>	<i>1</i>
<i>Chapitre 1 Généralités sur le cancer et Physiopathologie du cancer du sein</i>	<i>3</i>
I.1 Cancer.....	4
I.1.1 Épidémiologie du cancer.....	4
I.1.2 Types de cancer.....	5
I.1.3 Classification des cancers.....	6
I.2 Cancer du sein.....	6
I.2.1 Facteurs de risque.....	6
I.2.2 Physiopathologie.....	7
I.2.3 Histopathologie.....	7
I.3 Anatomie du sein.....	8
I.4 Types histologiques du cancer du sein.....	9
I.5 La classification TNM.....	10
I.6 La classification du grade.....	10
I.7 Types de traitements.....	11
I.7.1 Chirurgie.....	11
I.7.2 Radiothérapie.....	11
I.7.2.1 Les types de radiothérapie.....	12
I.7.3 Chimiothérapie.....	12
I.7.4 Immunothérapie.....	14
I.7.5 Hormonothérapie.....	14
I.7.6 Thérapie ciblée.....	15
<i>Chapitre 2 Fonction rénale</i>	<i>17</i>
II.1 Les reins.....	18
II.1.1 Anatomie.....	18
II.1.2 Structure.....	18
II.1.3 Physiologie et des reins.....	19
II.2 Bilan rénale.....	20

II.3	Toxicité rénale des anticancéreux.....	21
II.3.1	Facteurs de risque augmentant la néphrotoxicité des traitements anticancéreux 22	
II.4	Prévention de la toxicité rénale par des traitements anticancéreux	22
II.5	Corrélation entre le cancer du sein et la fonction rénale.....	24
Chapitre 3 Fonction hépatique		25
III.1	Le foie	26
III.1.1	Anatomie	26
III.1.2	Physiologie du foie	27
III.2	Les enzymes hépatiques.....	29
III.3	Corrélation entre le cancer du sein et la fonction hépatique.....	30
III.4	Corrélation des traitements anticancéreux et les lésions hépatiques	31
III.5	Effets des traitements anticancéreux sur la fonction hépatique :.....	33
Chapitre 4 Partie Pratique		35
IV.1	Matériels et Méthodes.....	36
IV.1.1	Problématique.....	36
IV.1.2	Type et d'étude	36
IV.1.3	Lieu et période d'étude	36
IV.1.4	Population d'étude.....	37
IV.1.5	Objectifs	37
IV.1.6	Études statistiques	37
IV.2	Méthodes.....	38
IV.2.1	Formulaire	38
IV.2.2	Prélèvement du sang.....	38
IV.2.3	Réactifs	38
IV.2.4	Principe de la méthode de dosage.....	40
IV.2.5	Mode opératoire.....	40
IV.2.5.1	Préparation des réactifs	40
IV.2.5.2	Réalisation des tests	40
IV.2.5.3	Dosage de l'Urée	41
IV.2.5.4	Dosage de la Créatinine	41
IV.2.5.5	Dosage de la bilirubine totale et directe (BT et BD)	41
IV.2.5.6	Dosage de GGT	41
IV.2.5.7	Dosage de la PAL	41
IV.2.6	Lecture des Résultats	42
IV.3	Résultats et discussions.....	43
IV.3.1	Créatinine	43
IV.3.2	Urée	44
IV.3.3	ALAT	45
IV.3.4	ASAT.....	46
IV.3.5	PAL.....	47
IV.3.6	GGT.....	48
IV.3.7	Bilirubine.....	49

IV.3.8 Albumine	50
IV.4 Discussion générale	51
IV.5 Recommandations Basées sur l'Étude.....	52
Conclusion générale	55
Références bibliographiques	57
Annexe	65

Introduction générale

Les nombreuses recherches menées sur le cancer au cours des 20 à 30 dernières années ont considérablement amélioré notre compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la progression tumorale. Les données biologiques montrent que le cancer est une maladie génétique causée par des mutations du génome cellulaire, impliquant de nombreux gènes. Ces mutations génétiques modifient les voies de signalisation intracellulaires, ce qui peut entraîner la transformation des cellules et éventuellement conduire au développement d'une tumeur.

Plus récemment, l'échappement au système immunitaire a été proposé comme la septième caractéristique des cellules cancéreuses. Le système immunitaire joue un rôle crucial dans la prévention des tumeurs selon trois mécanismes : il protège l'hôte contre les tumeurs induites par les virus en le protégeant des infections virales, élimine les organismes pathogènes et permet la résolution rapide des phénomènes inflammatoires pouvant conduire à la tumorigénèse. De plus, il identifie et détruit les cellules tumorales en reconnaissant des antigènes ou des molécules spécifiques induites lors des perturbations des cellules tumorales. Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente et la première cause de mortalité chez les femmes. Il occupe le premier rang en termes de fréquence et de mortalité, constituant une préoccupation majeure en santé mondiale en raison de l'augmentation de son incidence. L'âge au diagnostic est un facteur clinique important et un facteur de risque majeur lié au statut hormonal de la femme. De nombreuses études rapportent une augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les jeunes femmes, soulignant la présence de formes plus agressives avec un taux de récurrences locales élevé et une évolution métastatique.

Une femme atteinte de cancer du sein ayant une fonction rénale normale risque de développer une insuffisance rénale due à des syndromes paranéoplasiques, à l'hypercalcémie et, dans de rares cas, au syndrome de lyse tumorale (tumor lysis syndrome : TLS). Malgré l'amélioration de la longévité et de la qualité de vie des patients, les effets secondaires des traitements contre le cancer deviennent une préoccupation croissante. L'insuffisance rénale est une complication fréquente chez les patients atteints de tumeurs solides. Il est estimé que 50 à 60 % des patients atteints de cancers à tumeurs solides, comme le cancer du sein, ont un débit de filtration glomérulaire (Glomerular Filtration Rate: GFR) inférieur à la normale. Des études ont montré que la fonction hépatique est médiocre chez 92% des patients diagnostiqués avec une métastase hépatique du sein (breast cancer liver metastasis : BCLM),

avec la gammaglutamyl transférase et la phosphatase alcaline montrant des corrélations positives et fortes. Le cancer de stade III ou la positivité c-erbB-2 sont positivement associés aux métastases hépatiques. De plus, les niveaux d'ALT, d'AST, de GGT, d'AP, bilirubine et d'antigènes cancéreux sont significativement plus élevés chez les patients atteints de BCLM que chez ceux qui n'en ont pas.

Peu importe le type de traitement, des effets secondaires peuvent se produire. Cependant, ils n'affectent pas toutes les personnes et se manifestent de différentes manières d'une personne à l'autre. Il existe plusieurs types de traitements contre le cancer, dont la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, la thérapie ciblée, l'hormonothérapie et l'immunothérapie. Les effets secondaires dépendent de plusieurs facteurs, notamment du type de médicament utilisé, de la dose administrée, du mode d'administration, de l'état de santé et de l'âge du patient.

Par conséquent, cette étude se propose d'examiner en détail comment les traitements anticancéreux affectent les fonctions rénales et hépatiques. Pour ce faire, nous analyserons les niveaux des paramètres biochimiques rénaux (comme la créatinine, l'urée et les électrolytes) et hépatiques (comme les transaminases, la bilirubine et les phosphatases alcalines) chez les patientes atteintes de cancer du sein.

L'objectif de ce travail est d'examiner les paramètres biochimiques rénaux et hépatiques chez les patientes atteintes de cancer du sein, prises en charge au service d'oncologie du CHU de Mostaganem, et de déterminer la corrélation entre ces paramètres et le traitement du cancer. Cette étude vise à évaluer l'impact des traitements anticancéreux sur les fonctions rénale et hépatique, afin d'identifier les risques potentiels, de déterminer la relation entre le traitement du cancer du sein et le risque accru de développer des complications rénales et hépatiques, et d'améliorer la prise en charge clinique des patientes en identifiant les facteurs de risque associés.

Chapitre 1
Généralités sur le cancer et Physiopathologie
du cancer du sein

I.1 Cancer

Le cancer est une maladie résultante d'altérations de l'ADN cellulaire, survenant dans 90% des cas dans les cellules somatiques. Le cancer est dû à des altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire. Ces anomalies de l'ADN peuvent être d'origine génétique ou épigénétique et sont transmissibles aux cellules filles (**Deffar, 2016**).

Le cancer correspond à la prolifération cellulaire anarchique non contrôlée de cellules dites malignes, en raison de certains caractères anormaux. Commence comme une seule cellule qui perd la régulation du contrôle de la croissance, elle se divise pour faire de nombreuses cellules filles qui se développent en une tumeur. La prolifération peut rester localisée (tumeur) ou se propager dans d'autres sites, soit par voie lymphatique (envahissement ganglionnaire), soit par voie sanguine (métastases) (**Ali et al., 2016**).

I.1.1 Épidémiologie du cancer

Selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), il y a eu près de 20 millions de nouveaux cas de cancer en 2022. Les estimations mondiales suggèrent qu'environ un homme ou une femme sur cinq développe un cancer au cours de sa vie, tandis qu'environ un homme sur neuf et une femme sur 12 en meurent (**Sémat, 2024**).

Le cancer du poumon est le plus fréquent à l'échelle planétaire (2,5 millions de nouveaux cas, soit 12,4 % du total de nouveaux cas). Le cancer du sein chez la femme figure en deuxième place (2,3 millions de cas, 11,6 %), suivi du cancer colorectal (1,9 million de cas, 9,6 %), du cancer de la prostate (1,5 million de cas, 7,3 %) et du cancer de l'estomac (970 000 cas, 4,9 %). Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer (1,8 million de décès, soit 18,7 %), suivi du cancer colorectal (9,3 %), du cancer du foie (760 000 décès, 7,8 %), du cancer du sein (670 000 décès, 6,9 %) et du cancer de l'estomac (660 000 décès, 6,8%) (**Siegel et al., 2022**).

Chez la femme, le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer. Le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme, et ce dans la vaste majorité des pays (157 sur 185). Le cancer du poumon et le cancer colorectal figurent en deuxième et troisième position en termes de nouveaux cas et de décès. Le cancer du col de l'utérus est le huitième cancer le plus courant au niveau mondial et constitue la neuvième cause de décès par cancer (661 044 nouveaux cas et 348 186 décès) (**Bray et al., 2024**).

Selon l'OMS (2024), le cancer du col de l'utérus c'est le cancer le plus fréquent chez la femme dans 25 pays, parmi lesquels de nombreux pays d'Afrique subsaharienne. Par contre, chez l'homme, le cancer du poumon est le plus fréquent, suivi par le cancer de la prostate et le cancer colorectal sont les deuxièmes et troisièmes types de cancer les plus fréquents, tandis que le cancer du foie et le cancer colorectal sont les deuxièmes et troisièmes principales causes de décès par cancer (Figure 1).

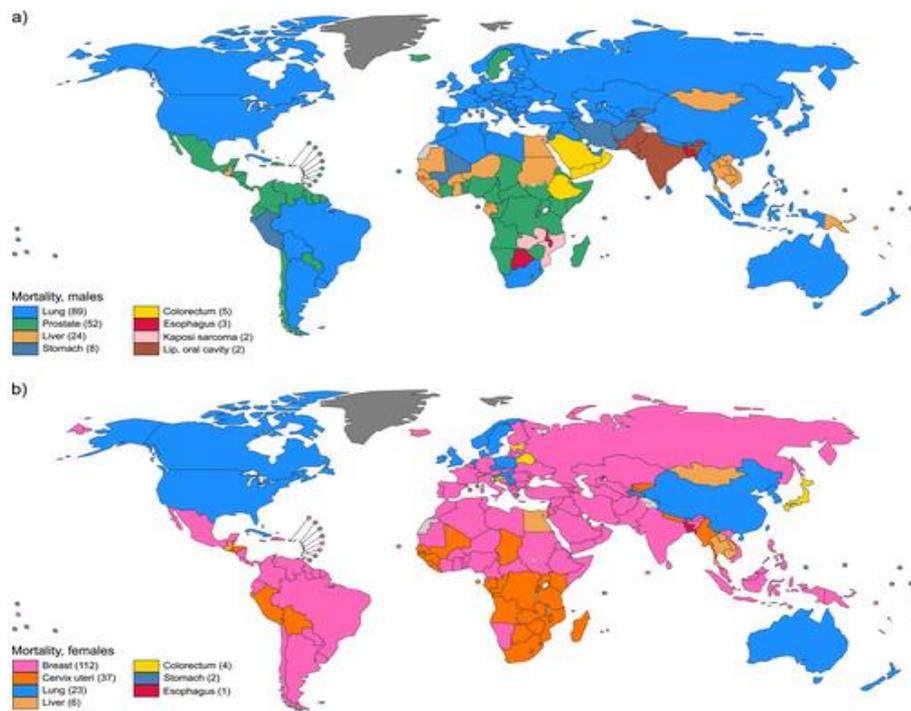


Figure 1: Mortalité par type de cancer le plus fréquent par pays en 2022 (a: hommes, b:femmes) (Bray *et al.*, 2024)

I.1.2 Types de cancer

Ils existent quatre grandes familles de cancer (Ramirez *et al.*, 2020) :

- a- **Les carcinomes** : Les carcinomes sont des cancers qui dérivent d'une cellule épithéliale d'un organe du corps humain.
- b- **Les sarcomes** : proviennent d'une cellule mésenchymateuse, musculaire ou osseuse.
- c- **Les cancers hématopoïétiques** : concernent des cellules sanguines.
- d- **Les cancers neuroectodermiques** : sont ceux qui se développent à partir des cellules nerveuses.

Les carcinomes représentent 80% des cas de cancers et ils utilisent l'ensemble des mécanismes de l'oncogenèse connus jusqu'à présent. Les autres familles de cancers n'utilisant

que certains de ces mécanismes, ce dossier s'appuiera sur le carcinome pour illustrer l'ensemble des mécanismes du cancer (Grégory, 2012).

I.1.3 Classification des cancers

D'après Ruddon (2007), les différents types de cancers ont été répertoriés et classés en fonction du type cellulaire à l'origine de la tumeur qui se développe, classification anatomopathologique (Tableau 1).

Tableau 1: Présentation des différents types de tumeurs en fonction du tissu d'origine des cellules tumorales (Ruddon, 2007)

Types de cancer	Dénomination en fonction du type cellulaire d'origine		Exemples
Cancers solides	Carcinomes	Cellules épithéliales	Cancer du sein, poumon, prostate
	Sarcomes	Cellules mésenchymateuses, musculaires, osseuses	Cancer des os, du cartilage
	Cancers Neuroectodermiques	Cellules nerveuses	Tumeurs astrocytaires, méningées
Cancers hématopoïétiques ou « liquides »	Leucémies	Précurseurs des cellules sanguines	Cancer de la moelle osseuse
	Lymphomes	Lymphocytes	Cancer du système lymphatique

I.2 Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde (Alkabban *et al.*, 2024).

Le cancer du sein est une maladie caractérisée par la croissance incontrôlée de cellules mammaires anormales qui forment alors des tumeurs (OMS, 2024).

I.2.1 Facteurs de risque

Le cancer du sein, comme une grande partie des pathologies oncologiques, a une origine multifactorielle (Bartlett *et al.*, 2019), parmi eux : l'exposition aux radiations, l'âge supérieur à 50 ans, le sexe féminin, la sédentarité, la consommation d'alcool, des règles précoces et

tardives de la ménopause, la nulliparité, des antécédents de cette maladie, une immunosuppression, le tabagisme et autres (Valachis *et al.*, 2018). Cependant, les facteurs de risque les plus associés sont les antécédents familiaux de cancer du sein, la présence de gènes appelés aussi de gènes suppresseurs des tumeurs tels que breast cancer gène 1 (BRCA1) et breast cancer gène 2 (BRCA2), et l'obésité (Van den Brandt et Schulpén, 2017; Kuchenbaecker, 2017).

I.2.2 Physiopathologie

Le cancer du sein se développe en raison de dommages à l'ADN et de mutations génétiques qui peuvent être influencées par l'exposition aux œstrogènes. Parfois, il y aura un héritage de défauts de l'ADN ou de gènes pro-cancéreux comme *BRCA1* et *BRCA2*. Ainsi, les antécédents familiaux de cancer de l'ovaire ou du sein augmentent le risque de développer un cancer du sein. Chez un individu normal, le système immunitaire attaque les cellules présentant un ADN anormal ou une croissance anormale. Cela échoue chez les personnes atteintes d'un cancer du sein entraînant la croissance et la propagation de la tumeur (Alkabban., 2022).

I.2.3 Histopathologie

Le cancer du sein peut être invasif ou non invasif selon sa relation avec la membrane basale. Les néoplasmes du sein sont divisés en 2 groupes invasifs et non invasifs, le carcinome lobulaire in situ (CLIS) et le carcinome canalaire in situ (CCIS) et les invasifs en deux types carcinome canalaire infiltrant (CCI) et carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (Figure 2) (Alkabban., 2022).

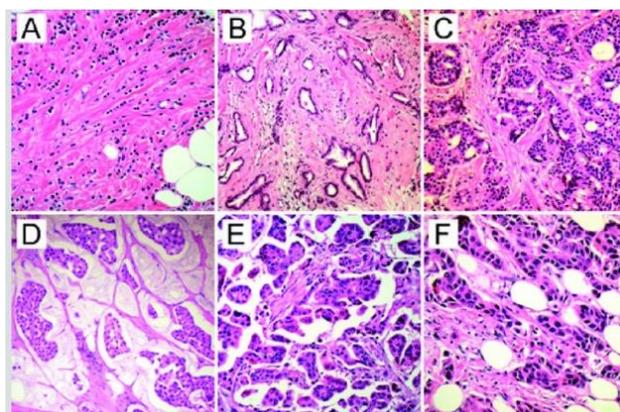


Figure 2: Histopathologie des différents carcinomes du sein (*A*: cellules isolées ou formant des files indiennes pour le carcinome lobulaire, *B*: formations glandulaires pour le carcinome canalaire tubulaire, *C*: carcinome cribiforme, *D*: carcinome mucineux, *E*: carcinome micropapillaire, *F*: formations glandulaires pour carcinome canalaire non spécifique) (Lehr *et al.*, 2007)

I.3 Anatomie du sein

Le sein est une glande exocrine dont la principale fonction biologique est de produire du lait. Il est composé de glandes mammaires enveloppé par du tissu adipeux et du tissu conjonctif. La glande mammaire est constituée de 15 à 20 lobes eux-mêmes se divisant en lobules permettant de produire le lait (Figure 3). Il est également constitué de canaux galactophores, qui, eux ont pour fonction de transporter le lait jusqu'au mamelon. Le mamelon qui assure l'expulsion du lait est situé au centre d'une zone pigmentée appelé l'aréole. Il mesure 10 mm de hauteur et de largeur. L'aréole est ronde de couleur rose ou brunâtre avec un diamètre de 15 à 30 mm. Elle contient des glandes sudoripares sécrétant de la sueur et agissant comme lubrifiant naturel lors de l'allaitement (Salem *et al.*, 2021).

Le sein subit de nombreuses évolutions tout au long de la vie d'une femme, du stade de prépuberté à la ménopause. Avant la puberté, le sein n'est pas développé et ne présente aucun canal galactophore. C'est lors de la puberté, autour de l'âge de 12 ans, que la jeune fille devenant jeune femme voit son corps se modifier notamment au niveau de la forme et du volume des seins. En effet, lors de cette période, la glande mammaire se modifie sous l'influence de deux hormones (Ramirez, 2020)

- a- **Les œstrogènes**, permettent principalement le développement des seins au moment de la puberté, ils ont également un rôle tout au long de la grossesse.
- b- **La progestérone**, joue un rôle dans la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel en préparant l'utérus à une potentielle grossesse. Elle prépare également les seins à la production de lait (Mongis, 2022).

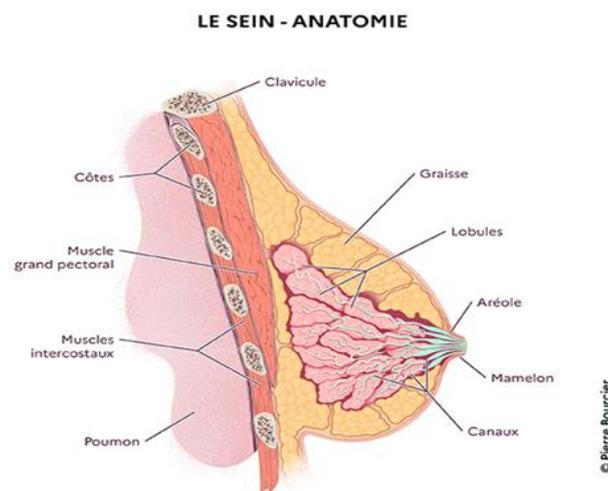


Figure 3: Coupe transversale du sein (Bernardes, 2023)

I.4 Types histologiques du cancer du sein

Carcinomes in situ (CIS)

Les CIS est le plus fréquent parmi les formes de carcinomes non infiltrant. Il correspond à la prolifération de cellules malignes des canaux galactophores sans franchissement de la membrane basale, mais peut évoluer vers un cancer infiltrant (Figure 4). Plus de 90% des CCIS sont diagnostiqués par la mammographie essentiellement par la découverte de foyers de micro calcifications (Kratz, 2004).

Carcinomes canaux infiltrants (CCI)

Les CCI sont le type de cancer le plus fréquent, les cellules se propagent en dehors des canaux mammaires pour envahir les tissus voisins (Figure 4) (ISHH, 2019).

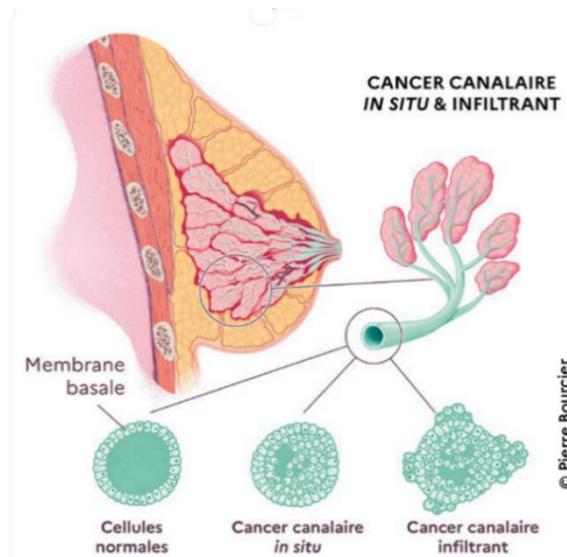


Figure 4: Carcinome canalaire in situ et infiltrant (Salvatorelli, 2020)

Carcinomes lobulaires in situ (CLIS)

Les CLIS ou bien "néoplasie lobulaire" est d'un diagnostic clinique et radiologique difficile. Il se développe dans les canalicules intralobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin (Figure 5). C'est une maladie d'évolution très lente et dans un certain nombre de cas, il évolue vers un cancer invasif (HAS, 2023)

Carcinomes lobulaires infiltrants (CLI)

Les CLI est une tumeur mal limitée, constituée de petites cellules avec un pléomorphisme nucléaire peu marqué, non-cohésives, isolées ou en file indienne (Figure 5).

Ces cellules infiltrent le tissu adipeux et réalisent, autour des canaux galactophoriques (Gregory 2012)

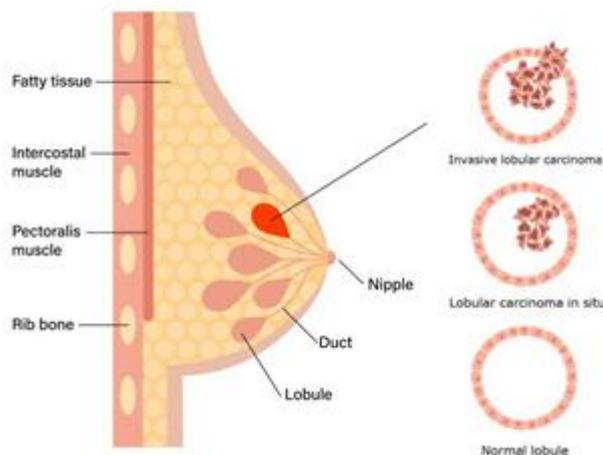


Figure 5: Carcinome lobulaire in situ et infiltrant (Wilson et al., 2021)

I.5 La classification TNM

Le TNM est un système de classification des tumeurs cancéreuses solides de l'Union internationale contre le cancer (UICC). C'est le système de classification le plus fréquemment utilisé en oncologie. T : La taille de la tumeur, la classification se fait de T0 à T4, N : c'est l'initial de node, Pour l'envahissement ganglionnaire, de N0 à N3, N0 correspondant à l'absence d'envahissement et M : est l'initial de métastase, pour la présence de métastase, M0 à M1, M0 correspondant à l'absence de métastases, et M1 correspond à la présence de métastases (Alkabban, 2024)

I.6 La classification du grade

Le grade histologique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) permet de déterminer le degré d'agressivité d'une tumeur et repose sur trois caractéristiques : la formation de tubule, le pléomorphisme nucléaire et le compte de mitose. Il existe 3 classes de grade (Bansal et al., 2014):

- a- **Grade I (bas grade) :** 3-5 (bien différencié) les cellules cancéreuses de grade 1 diffèrent légèrement des cellules normales et se développent lentement, de façon bien organisée

- b- Grade II (intermédiaire):** 6-7 (modérément différencié) les cellules cancéreuses de grade 2 sont différentes des cellules normales et se divisent un peu plus vite que la normale et se développent de façon désorganisée et irrégulière
- c- Grade III (haut grade) :** 8-9 (faiblement différencié) les cellules cancéreuses de grade 3 se distinguent très nettement des cellules normales. Elles se développent rapidement, de façon désorganisée et irrégulière

I.7 Types de traitements

I.7.1 Chirurgie

La chirurgie est une approche qui agit sur une tumeur cancéreuse et consiste à réaliser une ablation, et si possible guérir le malade. Son rôle est aussi, bien diagnostique que pronostique et thérapeutique à l'encontre d'une tumeur primitive, de ganglions lymphatiques satellites, d'une récurrence ou même de métastases (**HUG, 2021**)

La chirurgie est un traitement locorégional indiqué en première intention pour retirer les tissus atteints par les cellules cancéreuses. Dans de nombreux cas, elle est complétée d'un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie et/ou hormonothérapie. Il s'agit alors du traitement « adjuvant ». Parfois, elle est précédée par un traitement médical tel que la chimiothérapie ou l'hormonothérapie qui ont pour objectif de réduire la taille de la tumeur pour faciliter la chirurgie par la suite. On parle alors de traitement « néoadjuvant ». Deux types de chirurgie peuvent être réalisées : la chirurgie mammaire conservatrice dite tumorectomie ou la chirurgie mammaire non conservatrice dite mastectomie. Ces chirurgies sont indiquées pour les carcinomes in situ et infiltrantes (**Sticava,2018**).

I.7.2 Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement qui utilise des rayonnements ionisants (photons et/ou électrons), c'est-à-dire un rayonnement capable de déposer assez d'énergie dans la matière qu'il traverse pour créer une ionisation (enlever ou ajouter des charges à un atome ou à une molécule) (**Oumaima, 2020**)

Elle est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. Selon ce traitement peut être (**Sticava,2018**)

- a- Radiothérapie curative :** détruire la totalité des cellules cancéreuses.
- b- Radiothérapie palliative (symptomatique) :** freiner l'évolution d'une tumeur, afin de diminuer les douleurs ou les symptômes.

I.7.2.1 Les types de radiothérapie

Il existe trois types de radiothérapie (**Brandy., 2024**) :

- a- La radiothérapie peropératoire (RTPO);** consiste à libérer une dose unique et élevée de radiations ionisantes au niveau du lit chirurgical lors de l'exérèse de la tumeur.
- b- La curiethérapie;** consiste à introduire une dose d'irradiations directement au contact de la tumeur, dans une cavité par le biais d'un implant. Ce traitement est optimal pour cibler directement la zone à traiter en protégeant les tissus sains (**Darmon,2024**)
- c- La radiothérapie externe,** Il s'agit d'un traitement par radiations ionisantes délivrées au niveau de la zone à traiter dans le but de détruire les cellules cancéreuses. Plusieurs zones peuvent être traitées par radiothérapie externe : La glande mammaire après chirurgie conservatrice; la paroi thoracique après chirurgie non conservatrice; le lit tumoral correspondant à la région du sein où se situait la tumeur avant l'intervention chirurgicale; les aires ganglionnaires (**Zarjevski, 2023**)

I.7.3 Chimiothérapie

Contrairement à la chirurgie ou à la radiothérapie qui sont des traitements locaux, la chimiothérapie utilise un ou plusieurs médicaments qui seront diffusés dans l'ensemble de l'organisme. Selon la situation, elle est administrée avant ou, le plus souvent, après la chirurgie. La chimiothérapie consiste à administrer au malade des médicaments cytotoxiques destinés à la destruction des cellules cancéreuses que les investigations n'auraient pas pu détecter (**Clin, 2017**).

La chimiothérapie est l'une des modalités les plus populaires pour produire guérison, contrôle et palliation, et peut être classée selon son objectif en : chimiothérapie adjuvante, chimiothérapie néoadjuvante et chimiothérapie palliative.

La chimiothérapie adjuvante est réalisée après la chirurgie pour éliminer les micrométastases. Elle est habituelle dans les cas précoces et réduit les récurrences et la mortalité. La néoadjuvante est appliquée avant la chirurgie pour réduire la tumeur ou pour permettre une chirurgie conservatrice, indiqué pour les tumeurs localement avancées, permet l'évaluation de pronostic et le développement de nouvelles thérapies (**Mongis, 2017**)

Les médicaments utilisés en chimiothérapie combattent les cellules cancéreuses selon différents mécanismes ciblant l'ADN, l'ARN ou des enzymes nécessaires à leur bon

fonctionnement (Figure 6). L'enjeu est toujours le même: perturber les processus indispensables à la multiplication des cellules tumorales (ASCO, 2022).

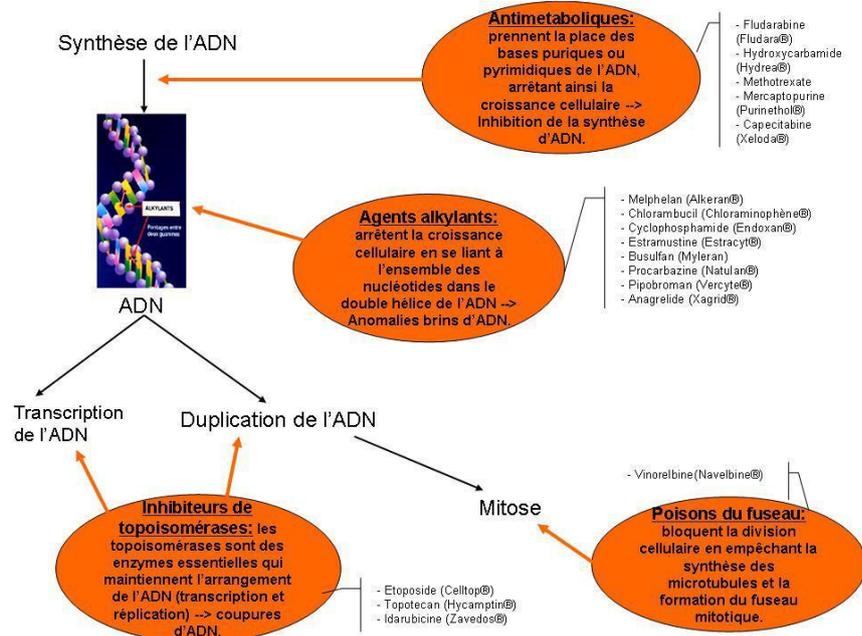


Figure 6: Sites d'action cellulaire des médicaments chimiothérapeutiques (Vuillet-A-Ciles, 2014)

De nombreux critères orientent le choix d'une chimiothérapie: type de cancer et stade d'évolution, localisation de la tumeur, âge, état de santé, antécédents médicaux, tous ces éléments sont pris en compte par l'équipe médicale pour proposer collégalement au patient un programme personnalisé de soins (PPS) (Akhoondi,,2007)

Les types de chimiothérapie

La chimiothérapie peut avoir différents objectifs selon le stade du cancer (**La chimiothérapie néoadjuvante, ou pré-opératoire** ; elle est réalisée avant la chirurgie ou la radiothérapie pour réduire le volume de la tumeur.

a- La chimiothérapie adjuvante, ou post-opératoire ; elle est réalisée après la chirurgie ou la radiothérapie dans le but d'atteindre diverses cellules indécélables ou ayant migré. Elle permet de réduire le risque de développer des métastases et d'augmenter les chances de guérison. (**Manto, 2014**)

b- La chimiothérapie palliative ; le but est de soulager la malade, diminuer la taille de la tumeur et le nombre de métastases et prolonger l'espérance de vie

I.7.4 Immunothérapie

L'immunothérapie a pour but de stimuler les défenses immunitaires pour qu'elles puissent à nouveau agir contre les cellules tumorales et les détruire. Ce traitement présente l'avantage d'épargner les cellules saines (**Hontas, 2014**). L'immunothérapie consiste soit à:

- a- **Immunothérapie passive** : où sont administrés des effecteurs tels que des anticorps monoclonaux spécifiques ou des lymphocytes.
- b- **L'immunothérapie active**: qui repose sur le principe de la vaccination en administrant un antigène pour induire une réponse immunitaire.

I.7.5 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est une méthode qui consiste à bloquer la production ou l'action de certaines hormones naturellement produites par l'organisme, qui sont connues pour favoriser la croissance du cancer. Il existe deux cancers particulièrement sensibles à l'action des hormones, le cancer du sein et le cancer de la prostate L'orientation vers ce type de traitement se fait en fonction de la présence ou non de récepteurs hormonaux observés lors de l'examen anatomopathologique. Plus les résultats obtenus sont positifs signifiant un taux important de récepteurs hormonaux, plus la tumeur est sensible à l'hormonothérapie. À l'inverse, s'il y a peu de récepteurs hormonaux, les hormones ne sont alors pas responsables de la prolifération des cellules cancéreuses (**Abraham, 1997**)

Classes médicamenteuses d'hormonothérapie:

- a- **Le tamoxifène**: se fixe sur le récepteur aux hormones à la place de l'œstrogène et rend le récepteur inactif. Il est efficace avant et après la ménopause.
- b- **Les antiaromatases** (létrozole ou fémara anastrozole ou arimidex, exemestane ou aromasine): ils diminuent la quantité d'œstrogène dans le corps. Plus précisément, ils empêchent l'aromatase de transformer les androgènes en œstrogène (ce qui est la voie de synthèse principale des œstrogènes après la ménopause). Ils ne sont efficaces que chez la femme ménopausée (ou en association avec des agonistes de LH-RH (7) avant la ménopause). C'est le traitement de référence chez la femme ménopausée (**Thomson, 2005**).
- c- **Les agonistes de la LH-RH** (Luteinizing Hormone Releasing Hormone), goséréline ou zoladex, triptoréline ou décapeptyl, leuproréline ou énantone) : ils bloquent les ovaires et les empêchent de synthétiser des œstrogènes créant ainsi une ménopause artificielle et réversible (Les œstrogènes sont très impliqués dans la

prolifération des cellules cancéreuses mammaires. Ils constituent les principales hormones féminines. Les œstrogènes agissent sur les caractères sexuels féminins dans le développement des seins mais servent également à la reproduction. Ils sont produits par les ovaires de la puberté à la ménopause (Figure 7). Cependant, une infime quantité d'œstrogènes est produite tout au long de la vie par les glandes surrénales, par action de l'aromatase sur les androgènes surrénaliens (**Abraham, 2009**).

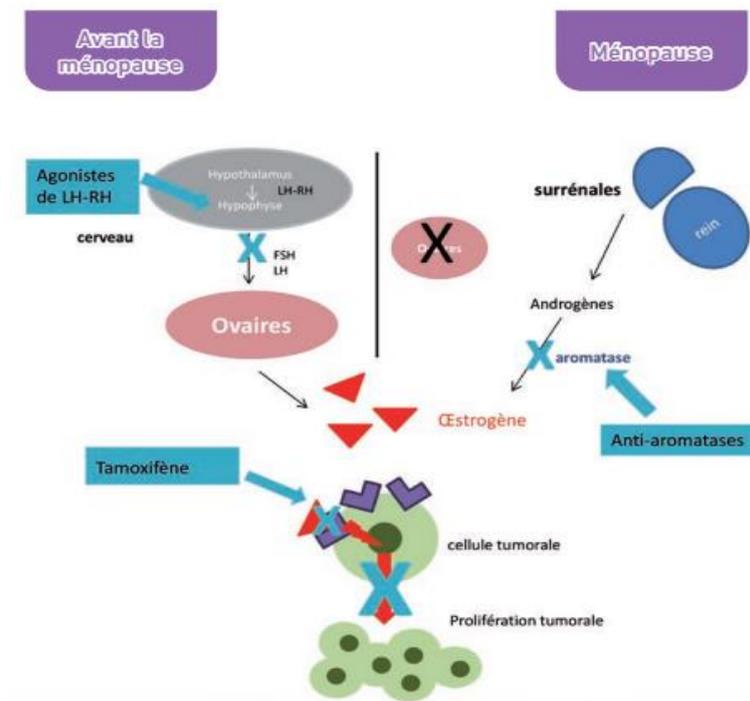


Figure 7: Physiologie de la production de l'œstrogène (**Becquerel, 2023**)

I.7.6 Thérapie ciblée

Le terme de « thérapie ciblée » est utilisé pour désigner certaines des nouvelles molécules, disponibles entre autres dans l'arsenal thérapeutique oncologique, qui interfèrent de façon relativement ciblée avec la biologie cellulaire. Les thérapeutiques ciblées, par un mécanisme non directement cytotoxique, visent à contrôler la maladie sur une longue période. Selon leur nature et leur mode d'action, ces molécules vont s'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale où elles feront partie de schémas utilisant conjointement la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et/ou la radiothérapie (**Ohbu;2019**)

La plupart des thérapies ciblées se composent d'anticorps monoclonaux ou de médicaments à petites molécules, elles peuvent aussi être classées comme étant des hormonothérapies, des inhibiteurs de la transduction de signal, des modulateurs de l'expression

génétique, des inducteurs d'apoptose, des inhibiteurs de l'angiogenèse, des immunothérapies et des molécules libérant des toxines (**Bethesda, 2021**).

Le médicament de la thérapie ciblée ne touche que la protéine anormale, contrairement à la chimiothérapie, qui n'est pas sélective et affecte toutes les cellules qui se divisent rapidement. Les thérapies ciblées ne fonctionnent que si le cancer a bien la cible en question, et de nombreux cancers développent une résistance à ces agents avec le temps (**Ohbu ,2019**)

Exemple d'une thérapie ciblée

Une surexpression du gène du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique HER2 (Human Epidermal Growth Factor 2), maintenant connu sous le nom de récepteur 2 à activité tyrosine kinase erb-b2 (ERBB2), est présente dans les cancers du sein et de l'estomac porteurs de la mutation du *HER2*. Les anticorps monoclonaux trastuzumab et pertuzumab peuvent être utilisés pour traiter les cancers du sein porteurs de la mutation du HER2 et cibler différentes régions du HER2 (Figure 8). Le trastuzumab emtansine est un exemple de conjugué combinant des anticorps monoclonaux et un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein qui cible le HER2 et amène le médicament cytotoxique aux cellules tumorales (**Vancouver, 2022**).

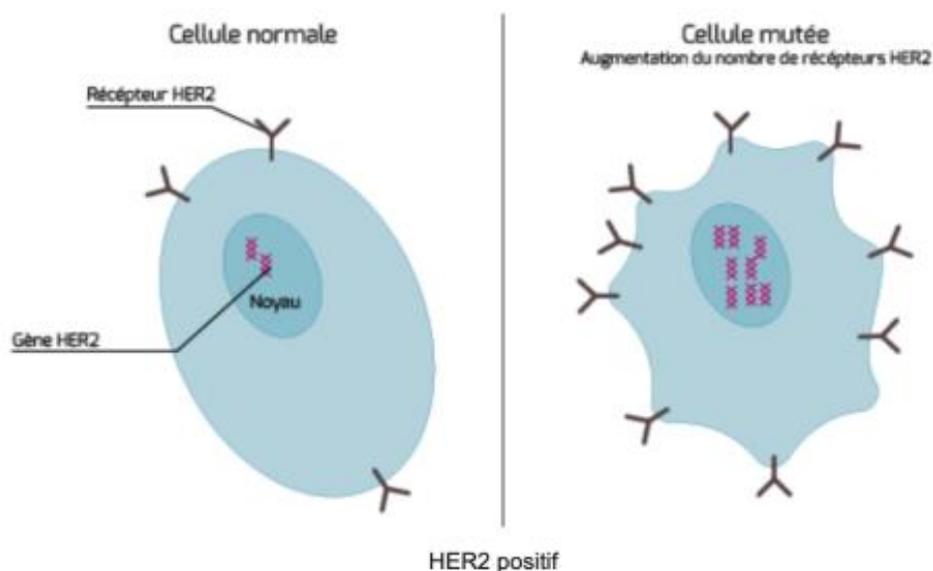


Figure 8: Surexpression de HER2 (**Schlam et Swain, 2021**)

Chapitre 2

Fonction rénale

II.1 Les reins

II.1.1 Anatomie

Les reins sont des organes rétropéritonéaux, appariés, en forme de haricot, de couleur brun rougeâtre. Le rein droit occupe une position inférieure par rapport au gauche en raison de sa relation avec le foie (Figure 9) (Pirog *et al.*, 2012). D'environ 12 cm de haut et 6 cm de large, l'emplacement des reins se trouve dans la région postérieure de la cavité abdominale, sous le muscle du diaphragme, latéralement à la colonne vertébrale et postérieurement au péritoine (d'où son nom d'organe rétropéritonéal) (Guerra et Aragão).

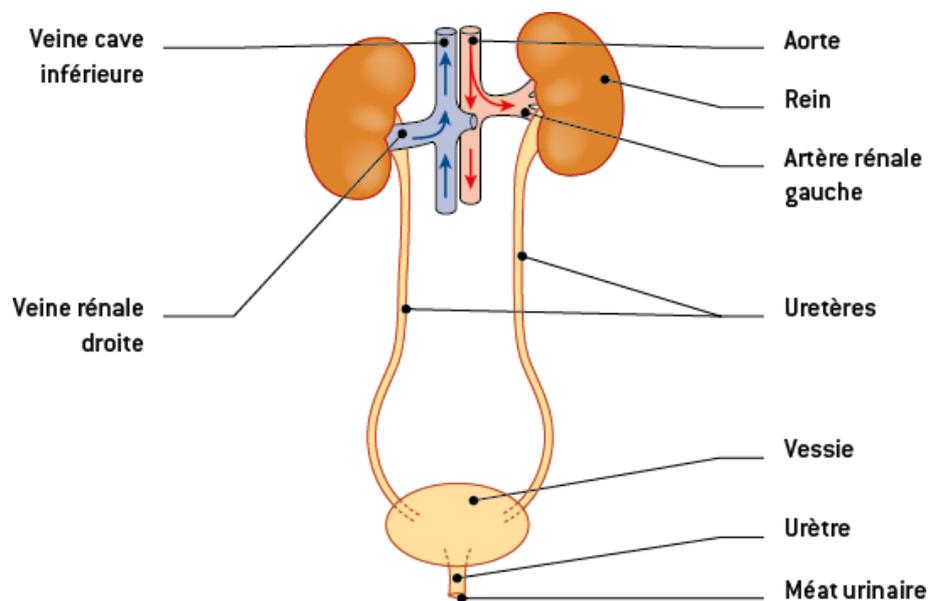


Figure 9: Anatomie du système urinaire (Teixeira, 2021)

II.1.2 Structure

Chaque rein comporte deux régions distinctes, le cortex, où se trouvent les glomérules (rôle clé dans la filtration des déchets) et la médullaire (essentiellement des tubules et vaisseaux) (El-Hazzaz, 2016).

Chaque rein est composé d'environ un million de néphrons (glomérule+tubule), dont le rôle est de filtrer les différentes substances contenues dans le sang pour ensuite réabsorber ce qui est encore utile en laissant les déchets s'éliminer par l'urine. L'urine est donc générée par les reins, elle transite dans les uretères pour atteindre la vessie où elle est stockée puis éliminée lors d'une miction via l'urètre (Figure 10) (Pirog *et al.*, 2012).

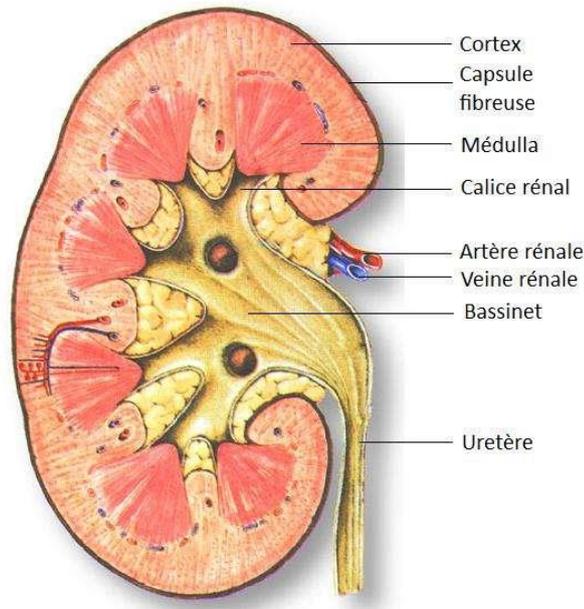


Figure 10 Coupe longitudinale du rein (El-Hazzaz, 2016)

II.1.3 Physiologie et des reins

Parmi les fonctions du rein, six se distinguent par leur importance (Moraes *et al.*, 2007; Guétin *et al.*, 2012):

- a. *Filtration glomérulaire*: le sang est filtré à travers des glomérules, de minuscules capillaires situés dans les reins. Ce processus élimine les déchets, comme l'urée et la créatinine, ainsi que l'excès d'eau et d'électrolytes.
- b. *Réabsorption tubulaire*: les substances utiles, telles que le glucose, les électrolytes et l'eau, sont réabsorbées dans les tubules rénaux pour être réintégrées dans la circulation sanguine.
- c. *Sécrétion tubulaire*: Certains déchets et substances indésirables présentes dans le sang sont sécrétés activement dans les tubules rénaux pour être éliminés dans l'urine.
- d. *Régulation hormonale* Les reins produisent des hormones essentielles à la régulation de divers processus physiologiques, notamment la rénine (qui régule la pression artérielle), l'érythropoïétine (qui stimule la production de globules rouges) et le calcitriol (qui régule le métabolisme du calcium).
- e. *Régulation du pH*: Les reins maintiennent l'équilibre acido-basique du corps en excréant des ions hydrogène et en régulant la concentration de bicarbonate dans le sang.

- f. *Régulation de la pression sanguine*: Les reins ajustent le volume sanguin en contrôlant la quantité d'eau et de sodium éliminée dans l'urine, ce qui influence la pression sanguine.

II.2 Bilan rénale

- a- **Créatinine** : est un déchet métabolique dont les quantités libérées varient en fonction de l'importance de la masse et de l'activité musculaire. La créatinine est mesurée dans le sang (créatinémie) et dans les urines (créatinine). Le taux de créatinine indique l'état de la filtration rénale, ainsi que l'intensité de l'activité physique. La créatinine est un produit issu de la déshydratation de la créatine et la phosphocreatine. (Lessa, 2004).

La libération de la créatinine dans le sang augmente donc lorsque la masse ou l'activité musculaire augmente. La créatinine est ensuite éliminée dans les urines par la filtration au niveau de reins. () et taux de créatinine est le plus souvent lié à l'état de la masse musculaire et de la fonction rénale du patient. Les individus qui ont une masse musculaire importante, ont généralement un taux de créatinine plus élevé que les autres. Le taux normal compris entre 3 à 13 chez l'homme, 3 à 11 chez les femmes (Andy *et al.*, 2024).

- b- **Urée** : Est un produit de la dégradation des protéines qui est éliminé par les urines. Les taux d'urée dans le sang sont donc un reflet de la fonction rénale, et, dans certaines conditions, de l'apport alimentaire en protéines ainsi que du fonctionnement du foie (Akhoondi *et al.*, 2007). Toutefois, on a généralement recours au dosage de la créatinine sanguine et au calcul du taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) plutôt qu'au dosage de l'urée pour évaluer la fonction rénale. Un taux élevé d'urée dans le sang suggère généralement un mauvais fonctionnement des reins (souvent les deux reins), aigu ou chronique (insuffisance rénale). Un taux élevé d'urée peut également être attribuable à une condition qui réduit le flux de sang dans les reins (insuffisance cardiaque, choc, stress important, infarctus récent, obstruction du flot urinaire, déshydratation). Plus rarement, les taux d'urée peuvent révéler un catabolisme (digestion intracellulaire) accéléré des protéines, une augmentation importante de l'apport alimentaire en protéines ou des saignements digestifs (réabsorption des protéines du sang dans l'intestin). Certains

médicaments peuvent également causer une augmentation du taux d'urée. Le taux normal est compris entre 0,15-0,48 (Lim et al., 2024).

II.3 Toxicité rénale des anticancéreux

Le rein est une voie d'élimination importante pour de nombreux médicaments antinéoplasiques et leurs métabolites, qui s'effectuent par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (Santos et al., 2020).

La tolérance rénale aux médicaments anticancéreux est un facteur lié à la fois à la toxicité des médicaments anticancéreux eux-mêmes mais également à l'état du patient. Le patient atteint de cancer est, en effet, exposé à tous les types d'atteinte rénale (obstructive, fonctionnelle, organique secondaire aux traitements, à la radiothérapie, à une microangiopathie thrombotique, etc.) (Aloy et al., 2021). Les agents chimiothérapeutiques, qu'il s'agisse d'agents cytotoxiques conventionnels ou d'agents moléculaires ciblés, peuvent affecter n'importe quel segment du néphron, y compris sa microvascularisation, entraînant de nombreuses manifestations cliniques telles que la protéinurie, l'hypertension, les troubles électrolytiques, la glomérulopathie, la néphrite interstitielle aiguë et chronique, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et à parfois une insuffisance rénale chronique (IRC) (Figure 11) (Santos et al., 2020).

L'un des facteurs limitants de l'efficacité du traitement du cancer du sein est l'insuffisance rénale, provoquée par la néphrotoxicité des médicaments anticancéreux (Cai et al., 2021; Santos et al., 2020).

La toxicité rénale actuellement observée dans les services d'oncophrologie est en partie liée aux nouvelles thérapies telles que l'immunothérapie et à la survie prolongée obtenue grâce à l'augmentation des lignes thérapeutiques et à une combinaison de différents médicaments (Garcia-Carro et al., 2023).

Les toxicités rénales des traitements du cancer sont multiples. Elles diffèrent par leur mode de révélation clinique (élévation de la créatinine et/ou autres anomalies), leur caractère aigu ou chronique, leur mécanisme (dépendantes de la dose pour certaines, immuno-allergiques pour d'autres), le compartiment rénal atteint, leur caractère réversible ou non, le pronostic rénal (Garcia et al., 2021).

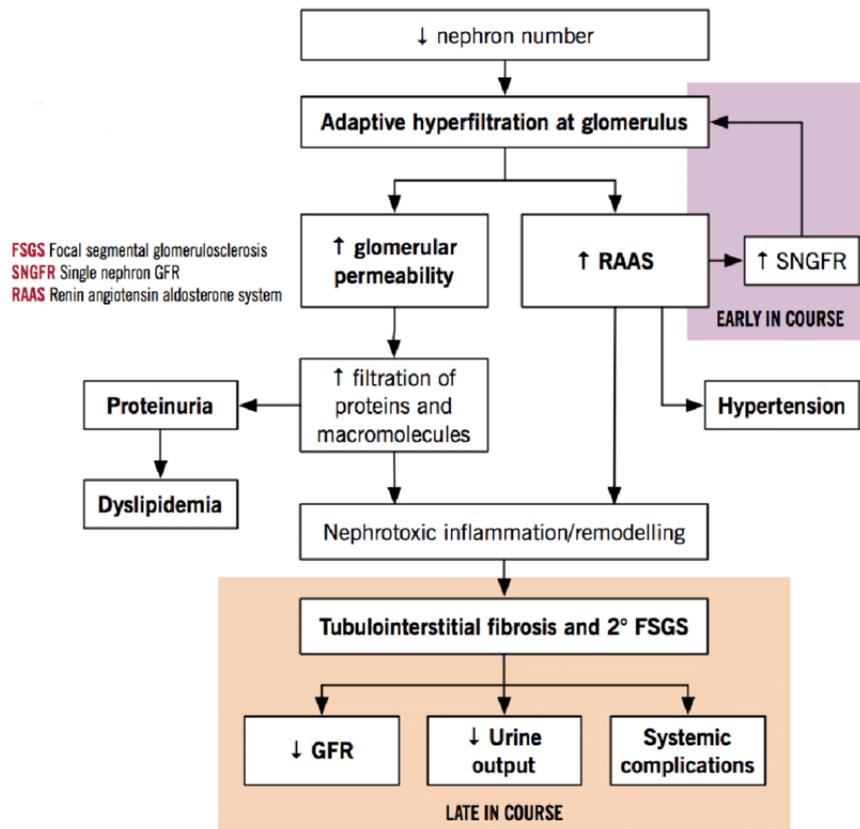


Figure 11: Mécanisme de l'insuffisance rénale chronique (Alkhaqani, 2021)

II.3.1 Facteurs de risque augmentant la néphrotoxicité des traitements anticancéreux

Les facteurs pouvant augmenter la néphrotoxicité des traitements anticancéreux sont repartis en deux groupes (Rodrigues *et al.*, 2017):

- a. **Facteurs liés aux patients:** âge plus de 65 ans, sexe féminin, insuffisance rénale préexistante, comorbidités (diabète, hypertension, artériopathie, maladies inflammatoires...), troubles volumiques (rétention hydro sodée, hypovolémie) et transplantation rénale.
- b. **Facteurs liés aux médicaments:** néphrotoxiques intrinsèque du traitement ou de ses métabolites, dose, durée, interactions médicamenteuses, utilisation combinée ou rapprochée avec d'autres agents néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, produit de contraste...) et nausées, vomissements ou diarrhées secondaires.

II.4 Prévention de la toxicité rénale par des traitements anticancéreux

L'altération de la fonction rénale secondaire aux anticancéreux peut s'exprimer sous toutes les formes connues d'atteintes rénales. La toxicité rénale des anticancéreux doit être

limitée par la bonne évaluation de la fonction rénale de ces patients avant le début du traitement, une prescription de la dose et du mode d'administration adaptée au débit de filtration glomérulaire, l'application des mesures de prévention de la toxicité rénale (hydratation) et une surveillance biologique adaptée (créatininémie, protéinurie) (Isnard-Bagnis *et al.*, 2005; Aloy *et al.*, 2021).

Tableau 2: Mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité des thérapies oncologiques (Rodrigues *et al.*, 2017)

Mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité des thérapies oncologiques								
SIADH: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique; MAT: microangiopathie thrombotique; VEGF: facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.								
	Cisplatine	Méthotrexate	Gemcitabine	Ifosfamide	Bévacizumab	Cétuximab	Nivolumab	Autres substances incriminées
MAT			*					Mitomycine-C
Réduction de la filtration glomérulaire	*	*		*			*	
Toxicité tubulaire	*			*		*		Carboplatine (rare, hautes doses), panitumumab
Néphrite interstitielle							*	Inhibiteurs des checkpoints immunologiques: pembrolizumab, ipilimumab, atézolizumab Chronique: nitrosouées
Précipitation intratubulaire		*						
SIADH				*				Cyclophosphamide, alcaloïdes de la pervenche, melphalan
Hypertension artérielle					*			Anticorps anti VEGF et VEGFR, inhibiteurs de tyrosines kinases du VEGFR
Protéinurie glomérulaire					*			

Tableau 3: Mécanisme, surveillance et prévention des implications rénales des thérapies oncologiques (Rodrigues *et al.*, 2017)

Mécanisme, surveillance et prévention des implications rénales des quelques thérapies oncologiques				
SIADH: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique; IRC: insuffisance rénale chronique; VEGF: facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; NO: oxyde nitrique; anti-HTA: antihypertenseurs; IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion; GFR: Taux de filtration glomérulaire.				
	Mécanisme impliqué	Mesures générales	Surveillance spécifique	Prévention ou traitement spécifique
Cisplatine	Insuffisance rénale fonctionnelle (diurèse conservée) Toxicité tubulaire proximale	Avant la chimiothérapie: - Evaluation de la fonction rénale - Vérification de l'état d'hydratation	Kaliémie Magnésémie Natrémie	Hydratation Substitution magnésium PO
Méthotrexate	Obstruction par précipitation intratubulaire (métabolite)			Hydratation Alcalinisation des urines
Gemcitabine (Gemzar)	Microangiopathie thrombotique (toxicité endothéliale directe)	Pendant la chimiothérapie: - Hydratation - Antiémétiques - Contrôle de la créatinine + électrolytes	Bilan d'hémolyse (schizocytes, haptoglobine, hémoglobine)	Echanges plasmatiques empiriques ou plasmas frais congelés
Ifosfamide (Holoxan)	Cystite hémorragique, SIADH Toxicité tubulaire proximale	- Eviter les médicaments néphrotoxiques - Surveillance de la diurèse	Phosphorémie, uricémie, kaliémie, glycosurie, protéinurie tubulaire Surveillance à long terme de la créatininémie (IRC retardée)	Hydratation Antidote urinaire (Mesna)
Bévacizumab (Avastin)	Protéinurie en relation avec l'effet du VEGF sur le glomérule Inhibition du relargage de NO induisant une hypertension artérielle	Après la chimiothérapie: - Si traitement ambulatoire, prescrire un contrôle biologique à distance (5-8 j après) Avant la cure suivante: - Vérifier la fonction rénale	Pression artérielle Albuminurie	Hydratation Anti-HTA (bloqueurs des canaux calciques > IEC)
Cetuximab (Erbix)	Toxicité tubulaire distale	- Noter l'augmentation de créatinine induite par la cure antérieure pour adapter la dose suivante	Magnésémie	Substitution magnésium PO
Anti-PD1 (Opdivo)	Toxicité tubulo-interstitielle		GFR	Hydratation, Corticothérapie

II.5 Corrélation entre le cancer du sein et la fonction rénale

Existe une relation bilatérale entre la physiopathologie du cancer du sein et l'insuffisance rénale. La considération devrait être donnée à cette relation lors de la sélection d'un protocole de traitement (**Launay-Vacher *et al.*, 2010**). Des études ont montré que plus de la moitié des patients atteints de cancer du sein, présentent une insuffisance rénale (IR) non reconnue, qui correspond à un débit de filtration glomérulaire (DFG) réduit avec une créatinine sérique normale (**Lotan *et al.*, 2012**). Les niveaux de créatinine sérique chez les patients atteints de cancer du sein, correspondent au DFG en raison de facteurs tels que l'âge, le sexe, le poids, le stade du cancer, la durée de la maladie, le protocole de traitement et l'état de la fonction rénale du patient (**Merouani *et al.*, 1996 ; Moradi *et al.*, 2024**). Cependant, une proportion significative (plage de 10% à 40%) de l'excrétion de créatinine dans l'urine est due à la sécrétion tubulaire proximale, ce qui peut conduire à une surestimation erronée du DFG si seule la créatinine sérique est utilisée. Ainsi, des baisses cliniquement significatives du DFG susceptibles d'affecter la clairance du médicament peuvent ne pas être détectables par une augmentation de la créatinine sérique (**Barbosa, 2008**).

Par conséquent, soit des équations d'estimation du DFG (qui tiennent compte des facteurs mentionnés ci-dessus) soit la clairance de la créatinine mesurée doivent être utilisées pour mieux évaluer le DFG. Enfin, la créatinine sérique est un indicateur insensible de la fonction rénale, car les patients peuvent perdre des quantités significatives de DFG sans modification des valeurs de créatinine, et les modifications de la créatinine sérique peuvent être décalées de 24 à 72 heures après une atteinte rénale (**Moradi *et al.*, 2024**).

Chapitre 3

Fonction hépatique

III.1 Le foie

Le foie représente l'organe interne le plus volumineux du corps humain et pèse en moyenne 1.5 kg chez l'adulte (2 à 5% du poids corporel). D'aspect rouge-brunâtre et de forme ovoïde, le foie se situe du côté supérieur droit de la cavité abdominale, entre le diaphragme et l'estomac, et s'avère responsable de plusieurs fonctions physiologiques vitales (**Thomson et al., 2005**).

III.1.1 Anatomie

Dans l'espèce humaine, le foie est l'organe le plus volumineux du corps, constituant 2 à 5% du poids du corps chez l'adulte (**Bessaguet et al., 2021**). Il est situé dans la région abdominale, sur le côté droit du corps, sous le diaphragme. Le foie est composé de quatre lobes de différentes tailles, dont certains peuvent être subdivisés en 2 parties (Figure 10). L'unité fonctionnelle du foie est appelée espace porte ou lobule, et possède généralement une forme hexagonale avec à chacun de ses coins une triade portale (composée d'une veine porte, une artère hépatique et un canal biliaire). Le foie contient environ 1 à 1,5 million de ces lobules hépatiques (**Rmilah et al., 2019**).

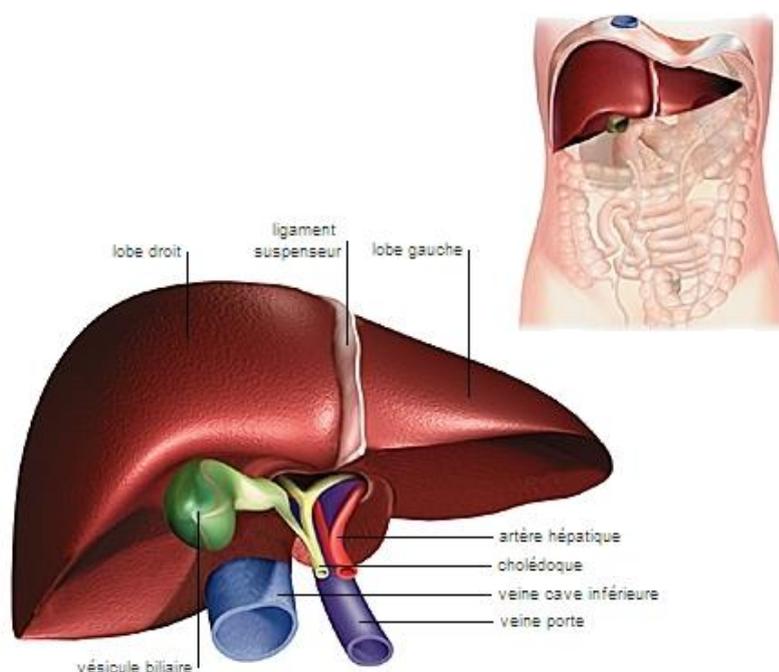


Figure 12: : Structure du foie (**Sibulesky, 2013**)

III.1.2 Physiologie du foie

Le foie a de nombreuses fonctions importantes pour l'ensemble de l'organisme, parmi eux, on peut citer :

a. Les fonctions métaboliques

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides (**Field, 20008**). Il est une glande digestive exocrine. Les hépatocytes élaborent et sécrètent la bile (digestion des graisses), du cholestérol et de la bilirubine (**Yaochang, 2022**)

b. Métabolisme glucidique

Les hépatocytes jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides en assurant le maintien d'une glycémie normale. (**Navarro, 2006**).

Le foie est capable de réguler le taux de glucose dans le sang (glycémie), stocker sous forme de glycogène (glycogénogenèse) soit en dégradant le glycogène en glucose sur les hépatocytes (glycogénolyse), en fonction de besoins. Il est également capable de former du glucose à partir des substances non glucidiques telles que les acides aminés (néoglucogenèse), et indirectement à partir des acides gras ayant subi une oxydation (Beta-oxydation). (**Micheal, 2021**).

c. Métabolisme lipidique

Les hépatocytes se montrent très actifs dans le métabolisme des lipides. Elles captent ainsi les acides gras et les estérifient en triglycérides qu'elles emmagasinent, et synthétisent du cholestérol, des phospholipides et des lipoprotéines plasmatiques. Les hépatocytes servent, de plus, de lieu d'emmagasinage des vitamines et d'oligo-éléments (ex. : fer, cuivre), et sont impliquées dans le métabolisme de certaines hormones (**Michael, 2023**).

Les hépatocytes captent les acides gras, qu'ils sont activés sous forme d'acyle-coenzyme A (Acyl-CoA) et orientés vers deux voies métaboliques différents : l'estérification ou l'oxydation. La voie majeure est l'estérification, elle consiste à la production des triglycérides à partir des acides gras à long chaîne et de glycérol, ces triglycérides sont ensuite soit stockée dans les hépatocytes sous forme de gouttelettes lipidiques soit secrétés dans la circulation générale sous forme de lipoprotéine (riches en triglycérides VLDL), qui vont permettre le transport des graisses a un autre organe (**Michael, 2021**).

d. Métabolisme protéique

À partir des acides aminés puisés dans les capillaires, les hépatocytes synthétisent de façon continue la plupart des protéines du plasma sanguin, y compris l'albumine (protéine essentielle au transport de nombreux molécules et médicaments, mais aussi la protéine qui transport le fer, le cuivre et de nombreuses hormones), les protéines de la coagulation, protéines de l'inflammation, ferritine (stockage de fer), les facteurs de croissances, globines et la majorité des globulines (**Manto, 2014**).

e. Fonction de biotransformation

Les hépatocytes s'avèrent responsables de la biotransformation des composés potentiellement toxiques en composés non toxiques, excrétés dans les sécrétions biliaires et l'urine. C'est en fait principalement le système enzymatique mono oxygénase du cytochrome P450 qui permet la conversion des xénobiotiques, c'est-à-dire, de toutes les substances naturelles ou artificielles de faible poids moléculaire étrangères à l'organisme (médicaments, produits de l'alimentation, substances polluantes de l'environnement) et souvent hydrophobes, en composés hydrosolubles facilement éliminés, le métabolisme des xénobiotiques sera expliqué de façon plus détaillée dans le paragraphe qui suit (**Jones, 1984 ; Meeks et al., 1991**).

f. Fonctions de détoxification

L'hépatocyte permet la détoxification de nombreuses substances grâce à des mécanismes de conjugaison qui se font soit avec l'acide glucuronique (glucuroconjugaison), soit avec des ions sulfate (sulfoconjugaison), ainsi sont neutralisés divers médicaments (ex : les barbituriques). L'hépatocyte assure ainsi la glucuro-conjugaison des différents produits et déchets Le glutathion qui est un tripeptide, intervient dans les processus de détoxification des xénobiotiques (composés organiques exogènes) par l'intermédiaire du glutathion transférase et joue un rôle important dans la protection des globules rouges contre l'oxydation. (**Berry, 2000**)

Les médicaments soient éliminés sous forme active ou bioactive, l'élimination initie par le transport de la molécule dans l'hépatocyte (phase 0) au travers de la membrane basolatérale suivi par deux phases métabolisation (détoxification), qui a lieu dans le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes. -phase 1 : crée un soluté plus hydrophile via l'oxydation, réduction et hydrolyse, en utilisant la famille d'enzymes des cytochromes p450, les enzymes de phase I, dites de fonctionnalisation. -phase 2 : conjuguant les métabolites créés en phase 1 pour les rendre plus hydrophiles pour favorise leur élimination dans les urines. La phase 3 :

correspond à l'élimination de ces métabolites plus hydrosolubles hors de la cellule, directement dans la bile ou dans la circulation sanguine (**Kalra et al., 2022**).

III.2 Les enzymes hépatiques

Les enzymes hépatiques sont les transaminases: l'alanine-aminotransférases (ALAT) et l'aspartate-aminotransférases (ASAT), la phosphatase alcaline (PAL) et la gammaglutamyl-transpeptidase (GGT), bilirubine, albumine (**Debourdeau, 2021**)

- a- ALAT**, TGP ou SGPT pour désigner la sérum-glutamyl-pyruvate-transaminase, se localise essentiellement dans le foie, est plus spécifique d'une atteinte hépatique que l'ASAT, le taux d'ALAT est considéré comme normal lorsqu'il est compris entre 8 et 35 unités internationales par litre de sang (UI/L) pour les hommes, et entre 6 et 25 UI/L pour les femmes (**Henry, 2023**).
- b- ASAT** est présente dans le grand nombre de tissus, les muscles, le cœur, les reins, le cerveau et le pancréas. Les ASAT étaient désignées auparavant sous le sigle TGO (ou SGOT) qui désigne le sérum-glutamyl-oxaloacétate-transférase. Le taux normal d'ASAT se situe entre 8 et 30 UI/L pour les hommes, entre 6 et 25 UI/L pour les femmes. Un taux augmenté de transaminase ALAT signifie une destruction des cellules hépatiques, avec une libération d'ALAT dans le sang. Cette altération des cellules peut avoir une origine hépatique, due à une hépatite (virale, médicamenteuse, toxique...) ; à une nécrose du foie lors d'une cirrhose ou d'un cancer ; à une cholestase ; à un syndrome de Budd-Chiari ; à une stéatose hépatique (**Barthelemy, 2014**).
- c- PAL**: majoritairement présent dans le foie et les os, le test ALP mesure la quantité de cette enzyme dans le sang. Elle est le plus souvent un indicateur d'obstruction dans le système biliaire. Un taux élevé de cette enzyme est associé à un grand nombre de problèmes du foie, notamment les calculs biliaires, l'abus d'alcool, l'hépatite induite par un médicament et la cholangite biliaire primitive, le taux normal se situe entre : 40 à 129 U/L pour les hommes, 35 à 104 U/L pour les femmes; un enfant de moins d'un an : 90 à 518 U/L; un enfant entre 10 et 13 ans : 156 à 460 U/L (**Carter, 1994**).
- d- GGT**: est présent dans les reins, le pancréas, la rate, le cœur, le cerveau et majoritairement dans le foie, Cette enzyme est une protéine qui agit principalement dans le transfert des acides aminés entre les cellules. Elle joue aussi un rôle clé dans le processus de détoxification de notre corps. Dans le cas d'un dysfonctionnement du foie, s'il est en souffrance, le taux de GGT dans le sang augmente. D'autres facteurs peuvent

induire un nombre élevé de GGT. Le taux normal est compris entre: 15 et 55 UI/L pour un homme 10 et 40 UI/L pour une femme (**Field, 2008**)

- e- **Bilirubine:** ainsi que la créatinine sérique (un marqueur d'une fonction rénale anormale associée à une dysfonction hépatique grave) sont également des composantes du score MELD (modèle pour les maladies hépatiques en phase terminale). Aux États-Unis, le score MELD est le seul score approuvé pour le triage des listes d'attente de greffe du foie et les attributions. Le taux normal est compris entre, bilirubine totale est habituellement de moins de 12 mg/L (soit 20 mmol/L). Celui de bilirubine non conjuguée se situe à moins de 10 mg/L (18 mmol/L), et celui de la bilirubine conjuguée doit être inférieur à 2 mg/L (4 mmol/L) (**Beme, 2023**).
- f- **Albumine:** synthétisée par le foie et représente plus de 50% des protéines total du plasma. Elle constitue la principale protéine de transport dans le sang, hormones thyroïdienne, calcium, bilirubine non conjugué, acide gras, médicament. Et contribue de façon majeure au maintien de la pression oncotique du plasma. En clinique humain on observe pas l'augmentation de l'albumine si ce n'est de manière transitoire dans les états d'hémoconcentration. La diminution du taux de l'albumine s'observe dans les atteintes hépatiques (diminution de la synthèse, les états de dénutrition (apports insuffisants en protéines) dans la situation d'expression des liquides biologiques (œdème ascite. Le taux normal est compris entre: 35 et 52 g/L chez l'adulte; chez une personne âgée de plus de 60 ans, la moyenne se situe entre 32 et 46 g/L; chez un enfant âgé de 8 ans au maximum et un adolescent âgé de 15 ans au plus, ce taux est entre 35 et 47 g/L; chez un adolescent de 18 ans au maximum, le taux est compris entre 38 et 50 g/L (**Jone, 1984**).

III.3 Corrélation entre le cancer du sein et la fonction hépatique

Les métastases hépatiques sont fréquentes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, et la détermination des facteurs associés à ces métastases peut améliorer à la fois leur détection précoce et leur traitement. Les niveaux de protéines de la fonction hépatique doivent être considérés comme des indicateurs potentiels lors du dépistage des métastases hépatiques chez les patients atteints d'un cancer du sein. Avec les nouvelles options de traitement disponibles, cela pourrait prolonger la vie (**Yaochang, 2022**).

Des études ont montré que la fonction hépatique est médiocre chez 92% de tous patients diagnostiqués avec métastase hépatique du sein (BCLM), la gammaglutamyl transférase, la phosphatase alcaline, montrant les corrélations positives et plus fortes. Cao et Coll ont montré

que le cancer de stade III ou la positivité c-erbB-2 sont positivement associés aux métastases hépatiques. De plus, les niveaux (ALT), (AST), de GGT, d'AP, de (LDH) et d'antigène cancéreux 15-3 sont significativement plus élevés chez les patients atteints de BCLM que chez ceux qui n'en ont pas. Ceci était en d'accord avec l'étude de (Meeks et al., 1991) L'augmentation significative des niveaux d'ALP chez les patients atteints d'un cancer du sein par rapport aux sujets sains était en d'accord avec l'étude fait antérieur. L'ALP est un indicateur hépatique sensible des niveaux élevés indiquent métastases osseuses ou hépatiques. Des métastases hépatiques ont été observées dans 55 à 75 % de décès par cancer du sein. La détection précoce de métastase hépatique améliore le pronostic, la tomographie l'IRM et la TEP peuvent identifier la métastase hépatique de cancer du sein (Prescott et al., 2003).

Dans les patients atteints de cancer, il y a des perturbations dans métabolisme, lorsque les patients sont traités avec chimiothérapie puis radiothérapie, ils subir une autre perturbation de l'homéostasie, ce qu'affectera l'état de là de la maladie. Il y a des preuves suggérant que le ROS pourrait être impliqué dans l'apparition la promotion et la progression du sein stades du cancer. L'effet cytotoxique des ROS production que provoque des dommages à l'ADN et peut tuer les cellules tumorales, peut augmenter le stress oxydatif produit par les cellules cancéreuses pendant chimiothérapie adjuvante et radiothérapie (Navarro et Senior, 2006)

Les tests de la fonction hépatique sont un groupe de test sanguin généralement, albumine, bilirubine, protéine totale, ALAT, ASAT, GGT, PAL et lactate déshydrogénase. Ces tests sont systématiquement demandés comme référence pour un nombre de présentations cliniques et sont liés à une variété de caractéristiques de fonction du foie y compris l'intégrité cellulaire fonctionnement et des troubles des voies biliaires. Des niveaux élevés d'ALAT indiquent souvent d'autres problèmes de santé comme une hépatite virale, une insuffisance cardiaque congestive, des lésions hépatiques, des problèmes des voies biliaires, une mononucléose infectieuse ou une myopathie (Laurent et al., 2009).

III.4 Corrélation des traitements anticancéreux et les lésions hépatiques

Stéatose hépatique non alcoolique: l'épidémie de l'obésité, la résistance à l'insuline et du syndrome métabolique a conduit à une prévalence accrue de stéatose hépatique non alcoolique, qui affecte 10 à 24% de la population générale et de 58 à 74% des personnes avec un indice de la masse corporelle (IMC) de 30 kg / m² ou plus (Alessandrino, 2002):

Classification: est classé comme légère lorsque moins de 30% sont des hépatocytes touchés par une infiltration graisseuse. Modérée avec 30-60% des hépatocytes touchés par une

infiltration graisseuse. Sévère avec plus de 60% des hépatocytes touchés par une infiltration graisseuse.

Hépatocytes stéatosiques sont plus sensibles à des blessures (telles que la toxicité de la chimiothérapie) ce qui conduit à autre génération de ROS mitochondriale et directs dommages aux mitochondries. Avec la capacité d'oxydation des mitochondries altérées, les systèmes extra mitochondriaux d'oxydation d'acides gras sont activés dans les microsomes et les peroxysomes, conduisant à la production de plus de ROS

- a. **Stéatose et Fluorouracile:** preuve radiographique de stéatose est vue dans 30-47% des patients traités avec l'association causal fluorouracile. Entre fluorouracile et de stéatose hépatique n'est pas, et des mécanismes possibles par lesquels la puissance fluorouracile cause de stéatose sont mal compris
- b. **Le Fluorouracile:** est associé à l'effondrement de la membrane mitochondriale et une réduction du potentiel de membrane cela pourrait nuire à l'oxydation des acides gras et de conduire par la suite à l'accumulation des ROS à l'intérieur des hépatocytes (Figure 11).

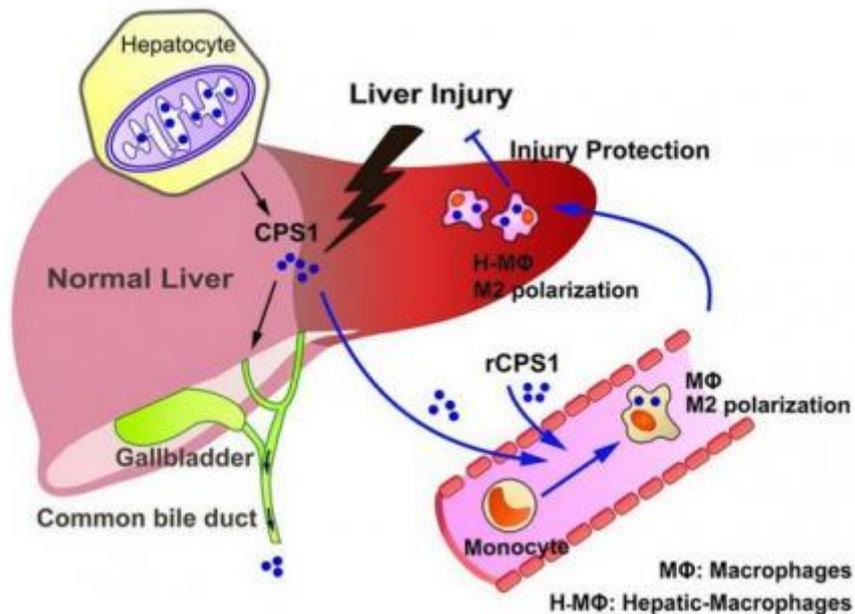


Figure 13: Mécanismes des lésions hépatiques (Yemelin *et al.*, 2023)

Les médicaments cytotoxiques altèrent l'oxydation mitochondriale conduisant à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'expression du récepteur Fas ligand mort, et l'induction de cytokines. Résultats de la peroxydation des lipides dans la mort cellulaire, l'activation des cellules étoilées, et la fibrose (Chun *et al.*, 2009)

III.5 Effets des traitements anticancéreux sur la fonction hépatique :

a. *Élévation des enzymes hépatiques*

Certains médicaments anticancéreux peuvent augmenter les niveaux d'enzymes hépatiques dans le sang, tels que l'ALAT, l'ASAT, le GGT, le PAL. Cela indique une irritation ou une inflammation du foie.

b. *Stéatose*

Un foie stéatosé contient plus de 5% de lipides. La présence d'un excès de lipides colorables peut être visualisée histologiquement. L'éthionine, le phosphore ou la tétracycline sont à l'origine d'intoxications aiguës. L'éthanol et le méthotrexate peuvent provoquer des lésions aiguës ou chroniques. Quelques toxiques, comme la tétracycline, se caractérisent au niveau intracellulaire par la formation de gouttelettes de lipides, tandis que d'autres comme l'éthanol forment de grandes plaques lipidiques qui déplacent le noyau (Yedjya, 2023).

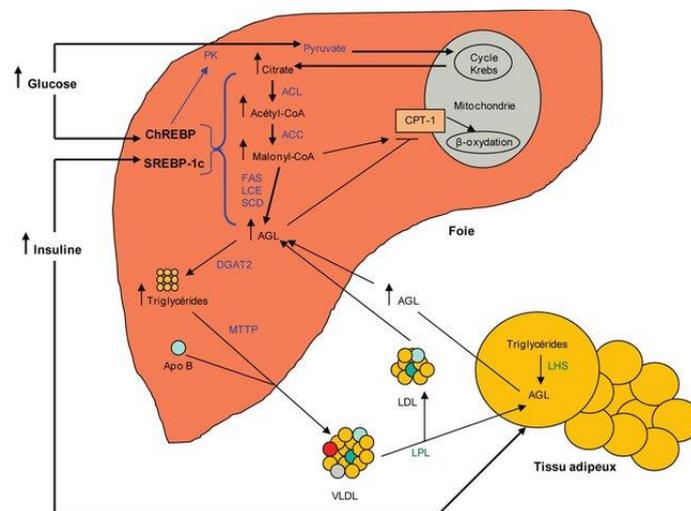


Figure 14: Mécanismes de la stéatose hépatique (Baéza *et al.*, 2013)

c. *Nécrose hépatique*

Nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, elle peut être focale (centrolobulaire-médiane, ou périphérique) ou généralisée: c'est la plupart du temps une lésion aiguë (mort cellulaire ou tissulaire) (Yedjya, 2023).

d. *Cholestase*

La réduction de l'activité d'excrétion biliaire de la membrane canaliculaire semble être le mécanisme prédominant de la Cholestase La cholestase implique principalement les

transporteurs des acides biliaires impliqués dans la formation de la bile hépatocellulaire, tels que ATP8B1 (ATPase phospholipide transporting 8B1), BSEP et MDR3 (**Kalra, 2022**).

e. Cirrhose

La cirrhose est caractérisée par la présence d'infiltration de collagène dans la masse hépatique, séparé par ces couches fibreuses, les amas d'hépatocytes apparaissent sous forme de nodules (**Bronsteinetal, 2004**)

Hépatite ressemblant à une hépatite virale :

De nombreux produits provoquent un syndrome clinique qui n'est pas distinct de celui de l'hépatite virale, les caractéristiques générales sont les suivantes :

- a. On ne peut le mettre en évidence chez l'animal.
- b. Les effets chez l'homme ne semblent pas reliés à la dose.
- c. La toxicité s'exprime chez quelques individus sensibles
- d. Les caractéristiques hépatologiques sont plus variables. Le malade montre d'autres symptômes d'hypersensibilité et répond quelque fois à une dose d'épreuve.
- e. Présence fréquente de fièvre : de rash cutané et d'éosinophilie (**Christina et Linden, 2022**)

f. Maladie veino-occlusive

Elle résulte d'une toxicité directe de la chimiothérapie au niveau de l'endothélium vasculaire des petites veines sus-hépatique avec comme corollaire histologique une occlusion des veines centrolobulaire et nécrose centrolobulaire associée. Elle peut s'observer avec différents produits : l'association actinomycine D-vincristine ; Cyclophosphamide, la mitomycine C, le busulfan et la carmustine utilisés à hautes doses - (conditionnement de greffe de moelle); l'azathioprine ; la 6-mercaptopurine ; la cytarabine ; la dacarbazine et la 6-thioguanine. Elle survient dans 10% à 20% des allo greffes et se greève d'un taux de mortalité non négligeable (**Abraham et al., 1997**).

g. Fibrose hépatique

La fibrose hépatique est un mécanisme de cicatrisation pathologique en réponse à l'agression chronique du foie par divers agents, elle résulte d'un déséquilibre entre fibrogènes (qui est caractérisée par la synthèse de matrice extracellulaire) et fibrolytiques. Quelques cas ont été rapportés après traitement au long cours par du méthotrexate per os, mais ceci reste rare (**Micheal, 2021**).

Chapitre 4
Partie Pratique

IV.1 Matériels et Méthodes

IV.1.1 Problématique

Les traitements anticancéreux, tels que la chimiothérapie, la radiothérapie et les thérapies ciblées, ont été conçus pour réduire les risques de récurrence et augmenter les taux de guérison du cancer, prolongeant ainsi la vie des patients. Ces traitements visent à éliminer les cellules cancéreuses, à inhiber leur croissance et à prévenir leur propagation. Cependant, il a été observé que ces traitements, tout en étant efficaces contre le cancer, entraînent fréquemment des effets secondaires indésirables. Parmi ces effets secondaires, les dysfonctionnements rénaux et hépatiques sont particulièrement préoccupants.

Les reins et le foie jouent des rôles cruciaux dans le métabolisme et l'élimination des médicaments anticancéreux. La toxicité de ces traitements peut entraîner une altération de la fonction rénale, se manifestant par des niveaux élevés de créatinine et d'urée, et une détérioration de la fonction hépatique, indiquée par des anomalies dans les enzymes hépatiques. Cette toxicité est due au fait que les médicaments anticancéreux ne distinguent pas toujours entre les cellules cancéreuses et les cellules saines, endommageant ainsi les tissus normaux.

IV.1.2 Type et d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective de type descriptive sur la fréquence et la nature des effets secondaires des traitements anticancéreux. Cette étude s'est basée sur l'analyse des dossiers médicaux des patientes prises en charge au service d'oncologie du CHU de Mostaganem. L'objectif était de documenter et de comprendre l'impact de ces traitements sur les fonctions rénales et hépatiques, en se concentrant particulièrement sur les patientes atteintes de cancer du sein.

IV.1.3 Lieu et période d'étude

Notre étude a été réalisée au service d'oncologie du CHU de Mostaganem, sur une période de trois mois, du 19 février au 31 mai 2024. Bien que cette période n'ait pas été totalement suffisante pour atteindre pleinement l'objectif initial de l'étude, elle a permis de recueillir des données préliminaires significatives concernant les effets des traitements anticancéreux sur les fonctions rénales et hépatiques.

IV.1.4 Population d'étude

Cette étude a concerné soixante-dix femmes atteintes de cancer du sein, ayant subi six séances de traitements anticancéreux. Bien que l'objectif initial était de se concentrer sur la chimiothérapie, certaines patientes ont également reçu d'autres types de traitements tels que la radiothérapie, la thérapie ciblée et l'hormonothérapie. Ces patientes ont été suivies au service d'oncologie de Mazagran (CHU-Mostaganem).

L'âge des patientes varie entre 20 et 90 ans, réparties en groupes selon les tranches d'âge : de 20 à 30 ans, de 31 à 40 ans, de 41 à 50 ans et plus de 50 ans. Les dossiers médicaux de ces patientes ont été consultés pour recueillir les données cliniques ainsi que les résultats des examens complémentaires demandés. Cette analyse a permis d'évaluer l'impact des différents traitements anticancéreux sur les fonctions rénales et hépatiques des patientes.

IV.1.5 Objectifs

L'objectif de ce travail est d'étudier les paramètres biochimiques rénaux et hépatiques chez les patientes atteintes de cancer du sein et de déterminer la corrélation entre ces paramètres et le traitement du cancer du sein, pris en charge au CHU de Mostaganem, au service d'oncologie. Cette étude vise à évaluer l'impact des traitements anticancéreux sur la fonction rénale et hépatique afin d'identifier les risques potentiels et d'améliorer la gestion clinique des patientes.

IV.1.6 Études statistiques

Les données obtenues ont été soigneusement analysées en utilisant une conception entièrement randomisée, en employant l'analyse de variance (ANOVA) pour détecter les différences significatives entre les groupes de population étudiés et les paramètres rénaux et hépatiques. Cette méthode permet d'examiner précisément les effets de la chimiothérapie sur les paramètres sanguins des patientes atteintes de cancer du sein. Une analyse complémentaire sera réalisée avec le test de Duncan pour les comparaisons post-hoc, permettant une évaluation détaillée des différences significatives révélées par l'ANOVA (des contrastes à un seul degré de liberté ont été utilisés pour explorer les effets spécifiques). Une valeur de p inférieure à 0,05 indiquera une signification statistique tout au long de l'analyse, garantissant la fiabilité de nos résultats (SAS, 2008).

IV.2 Méthodes

IV.2.1 Formulaire

Le recueil des renseignements cliniques a été effectué à l'aide d'un formulaire spécialement conçu à cet effet. Ce formulaire a permis de collecter diverses informations essentielles. Les données incluaient l'âge et le sexe des patientes, ainsi que leurs antécédents personnels et familiaux de cancer du sein ou d'autres types de cancers. La date du diagnostic du cancer du sein a été notée, de même que la classification de la tumeur, le type histologique, le stade du cancer et les récepteurs hormonaux (présence ou absence).

Nous avons également consigné les facteurs de risque associés au cancer du sein, les types de traitement administrés (chimiothérapie, radiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie), la durée de chaque traitement, le nombre de séances, ainsi que les dates de début et de fin de chaque traitement. Enfin, les paramètres biochimiques rénaux et hépatiques, tels que les niveaux de créatinine, d'urée, de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines, ont été enregistrés.

Ces données ont été recueillies afin de permettre une analyse détaillée des effets des traitements anticancéreux sur les fonctions rénales et hépatiques des patientes atteintes de cancer du sein.

IV.2.2 Prélèvement du sang

Les échantillons biologiques prélevés étaient constitués de sang veineux, à partir duquel nous avons extrait le sérum. Ce sérum constituait le véritable échantillon de travail pour doser les enzymes hépatiques (GGT, ASAT, ALAT, PAL, albumine, bilirubine). Le sang était prélevé au pli du coude dans un tube sec, puis centrifugé pendant 10 minutes à 2000 tours par minute à l'aide d'une centrifugeuse. Cette procédure a permis de séparer efficacement le sérum du reste des composants sanguins, garantissant ainsi des mesures précises des paramètres biochimiques hépatiques.

IV.2.3 Réactifs

L'activité des enzymes hépatiques a été déterminée par la méthode cinétique, choisie pour sa grande fiabilité. Cette méthode est spécifique, très sensible, et pratique. Elle est également reproductible et permet de visualiser avec précision l'activité enzymatique.

Nous avons suivi le mode opératoire indiqué par le fabricant des kits de réactifs, la maison CYPRESS, conformément aux recommandations de Burtis (1999). Ces kits nous ont permis d'obtenir des mesures précises et cohérentes des paramètres enzymatiques hépatiques.

	Composition	Concentration	Quantité
Réactif 1	Tampon Tris pH 8,6	100 mmol/l	1x235 ml
	L- Alanine	200 mmol/l	
Réactif 2	Glycylglycine	100 mmol/l	15x1reagent
Substrat	L-a-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide	3 mmol/l	

	Composition	Concentration	Quantité
Réactif 1	Tampon TRIS pH 7,8	80 mmol/l	1x235 ml
	L- Asparate	200 mmol/l	
Réactif 2	NADH	0,18 mmol/l	15x1reagent
	LDH	800 mmol/l	
	MDH	600 mmol/l	
	á-cétoglutarate	12 mmol/l	

	Composition	Concentration	Quantité
Réactif 1	Tampon TRIS pH 7,8	80 mmol/l	1x235 ml
	L- Asparate	200 mmol/l	
Réactif 2	NADH	0,18 mmol/l	15x1reagent
	LDH	800 mmol/l	
	MDH	600 mmol/l	
	á-cétoglutarate	12 mmol/l	

IV.2.4 Principe de la méthode de dosage

Détermination cinétique d'activité de GGT, GOT (ASAT) et de GPT (ALAT) selon les réactions ci-dessous.

La lecture de l'absorbance initiale au photomètre et des absorbances toutes les minutes pendant trois minutes permet de calculer la différence entre les absorbances et les différences d'absorbances moyenne par minute de NADH dont la vitesse de consommation est déterminée photométriquement et est directement proportionnelle à l'activité de l'enzyme dans l'échantillon selon le cas (GGT ou du GOT ou du GPT) (**Wenger, 1990**).

-*Pour γ -GT*

L-y-glutamyl-3-carboxi-p-nitroanilide + glycylglycine γ -GT

L-y-glutamylglycine - 5-amino-2-nitrobenzène

- *Pour GOT*

A-cétoglutarate + Asparate GOT Glutamate + oxaloacétate

Oxaloacétique MDH Malate

$\text{NADH}^+ + \text{H}^+ \text{NAD}$

- *Pour GPT*

Á-cétoglutarate + Alanine GPT Glutamate + pyruvate

Pyruvate LDH lactate

$\text{NADH}^+ + \text{H}^+ \text{NAD}$

IV.2.5 Mode opératoire

IV.2.5.1 Préparation des réactifs

Dissolvez une tablette R₂ (NADH 0,18mmol/litre) dans 15 ml du tampon R₁ (tampon tris 80 mmol/litre de pH = 7,8)

Couvrir de capuchon et mélanger pour dissoudre le contenu.

Cette solution de travail est stable pendant 72 heures entre 15 - 25°C ou 21 jours entre 2-8°C.

IV.2.5.2 Réalisation des tests

Prélever 1 ml de solution de travail,

Prélever 0,10 ml de l'échantillon,

Mélanger et attendre une minute,

Lire l'absorbance initiale à 340 nm

Démarrer le chrono et lire les absorbances toutes les minutes pendant trois minutes.

Calculer la différence entre les absorbances et les différences d'absorbance moyenne par minute.

IV.2.5.3 Dosage de l'Urée

Dosage s'effectue pour quantifier l'urée dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite à jeun. Le sang est prélevé de préférence sur l'héparine. Il est déconseillé d'utiliser l'héparinate d'ammonium ou le fluorure de sodium car ces derniers inhibent l'uréase utilisé dans cette technique.

L'urée plasmatique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du diacétyl monooxine et des ions Fe^{3+} . En présence d'ions Fe^{3+} et d'un réducteur, l'urée réagit avec le diacétyl monooxine pour donner un complexe coloré en rose. La coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 525 nm.

IV.2.5.4 Dosage de la Créatinine

Le dosage s'effectue pour quantifier la créatinine dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite à jeun, Réaction colorimétrique (réaction de Jaffé, sans étape de pré-traitement-du spécimen) de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin dont la cinétique de développement est mesurée à 490 nm Cette méthode a été optimisée (spécificité, rapidité et adaptabilité) par le développement d'une méthode cinétique 2 points

IV.2.5.5 Dosage de la bilirubine totale et directe (BT et BD)

Il s'agit d'une réaction entre la bilirubine et l'acide sulfanique diazoté qui conduit à un composé, l'azobilirubine, coloré en milieu très acide ou basique. En solution aqueuse, seule la bilirubine directe (BD) réagit. Pour doser la bilirubine totale (BT), il est nécessaire de rompre la liaison entre la bilirubine indirecte et l'albumine.

IV.2.5.6 Dosage de GGT

L'activité GGT est décrite selon la méthode de Balistreriet al. La vitesse de formation du p-nitroaniline, directement proportionnelle à l'activité GGT dans le plasma, est mesurée à 405 nm

IV.2.5.7 Dosage de la PAL

Détermination colorimétrique de l'activité phosphatase alcalin par phenylphosphate + phenyl + phosphate, le phénol libéré par hydrolyse du substrat forme ensuite en présence d'amino-4-antipyrine et de ferricyanure de potassium un complexe rouge dont l'absorbance mesurée à

510nm est directement proportionnelle à l'activité PAL dans le spécimen (**Riambault, et al,2007**)

IV.2.6 Lecture des Résultats

Une fois le test terminé, les résultats sont calculés automatiquement par la machine automate de biochimie, et sont ensuite affichés sur l'ordinateur connecté à la machine.

IV.3 Résultats et discussions

Notre population d'étude était composée de 70 femmes diagnostiquées avec un cancer du sein infiltrant (canaire et lobulaire), ayant subi six séances de traitements anticancéreux. Nous avons réparti nos patientes en quatre tranches d'âge : de 20 à 30 ans, de 31 à 40 ans, de 41 à 50 ans, et 50 ans et plus. Ces patientes ont été classées selon le nombre de séances de traitement reçues.

Dans le cadre de notre recherche sur les effets des traitements anticancéreux sur les fonctions rénales et hépatiques, cette population a subi des tests biochimiques pour des biomarqueurs importants. Les paramètres analysés comprenaient la créatinine, l'urée, l'ALAT, l'ASAT, la PAL, la GGT, la bilirubine et l'albumine. Ces tests ont permis d'évaluer l'impact des traitements anticancéreux sur les fonctions rénales et hépatiques de nos patientes.

IV.3.1 Créatinine

Les résultats des analyses de la créatinine des patientes, réparties selon les groupes d'âge et les séances de traitement, sont illustrés dans la Figure 15.

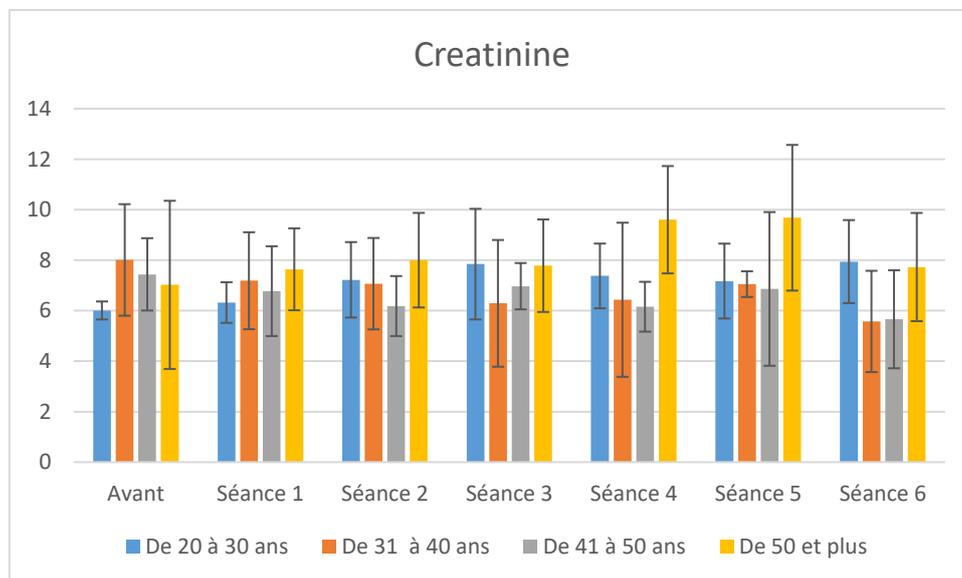


Figure 15: Moyenne de la créatinine répartie selon le groupe d'âge et les séances de traitement

L'étude statistique de cette figure montre qu'avant les traitements, les femmes de 20 à 30 ans avaient des taux de créatinine élevés, avec une valeur moyenne de 6,008. Ces valeurs ont continué à augmenter après le traitement, surtout lors de la séance 6, où la valeur moyenne atteignait 7,944.

Nous avons observé qu'avant les traitements, les femmes des tranches d'âge de 31 à 40 ans et de 41 à 50 ans présentaient également des niveaux élevés de créatinine, avec des valeurs moyennes de 8,01 et 7,438 respectivement. Cependant, lors de la séance 6, une réduction significative de ces niveaux de créatinine a été notée, avec des valeurs moyennes de 5,574 et 5,66 respectivement.

Les femmes du groupe des 50 ans et plus présentaient des taux de créatinine élevés pendant toutes les séances, notamment lors des séances 4 et 5, avec des valeurs moyennes de 9,603 et 9,681 respectivement. Après les traitements, il a été vérifié que les femmes du groupe des 50 ans et plus, comparativement aux femmes des autres tranches d'âge, notamment celles du groupe des 20 à 30 ans, présentaient des niveaux de créatinine significativement plus élevés.

IV.3.2 Urée

Les résultats des analyses de l'urée des patientes, réparties par groupes d'âge et par séances de traitement, sont présentés dans la Figure 16.

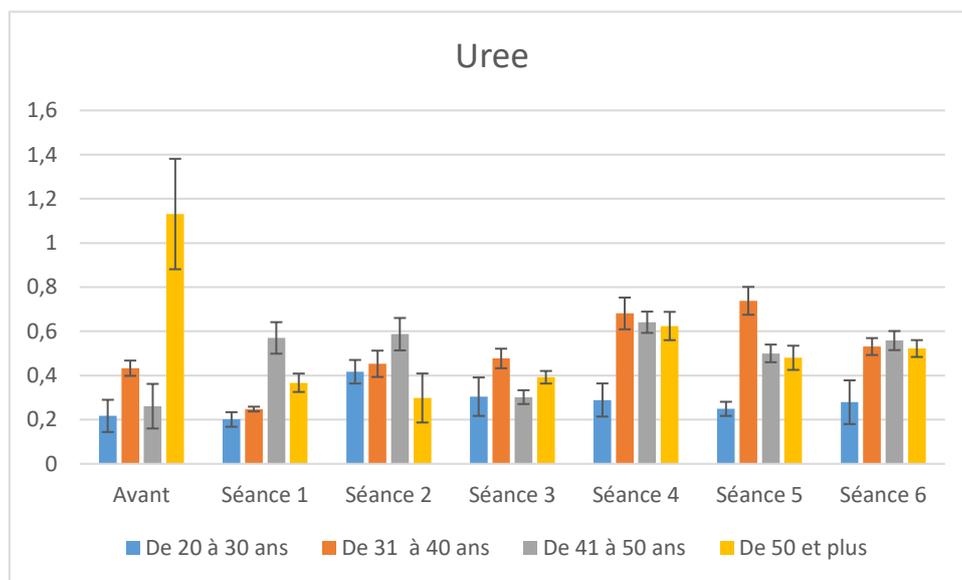


Figure 16: Moyenne de l'urée répartie selon le groupe d'âge et les séances de traitement

L'étude statistique de la (Figure 15) révèle que les femmes âgées de 20 à 30 ans ont maintenu des taux d'urée stables au cours des six séances de traitement, à l'exception de la séance 2 où une légère augmentation a été observée, avec une valeur moyenne de 0,417.

Pour les femmes âgées de 31 à 40 ans, une réduction des niveaux d'urée a été notée lors de la première séance, avec une valeur moyenne de 0,248. Cependant, une augmentation a été observée lors des séances 4 et 5, avec des valeurs moyennes de 0,681 et 0,738 respectivement.

Les femmes de 41 à 50 ans présentaient des taux d'urée stables avant les traitements, mais ont montré une augmentation lors des séances 2 et 4, avec des valeurs moyennes de 0,587 et 0,641 respectivement.

Quant aux femmes âgées de 50 ans et plus, elles avaient des taux d'urée significativement élevés avant les traitements, avec une valeur moyenne de 1,131. Cependant, une chute drastique a été observée lors des séances 1 et 2, avec des valeurs moyennes de 0,367 et 0,298 respectivement, suivie d'une augmentation lors de la séance 4, où le taux d'urée atteignait une valeur moyenne de 0,624.

IV.3.3 ALAT

Les résultats des analyses de l'ALAT des patientes, réparties par groupes d'âge et par séances de traitement, sont présentés dans la Figure 17.

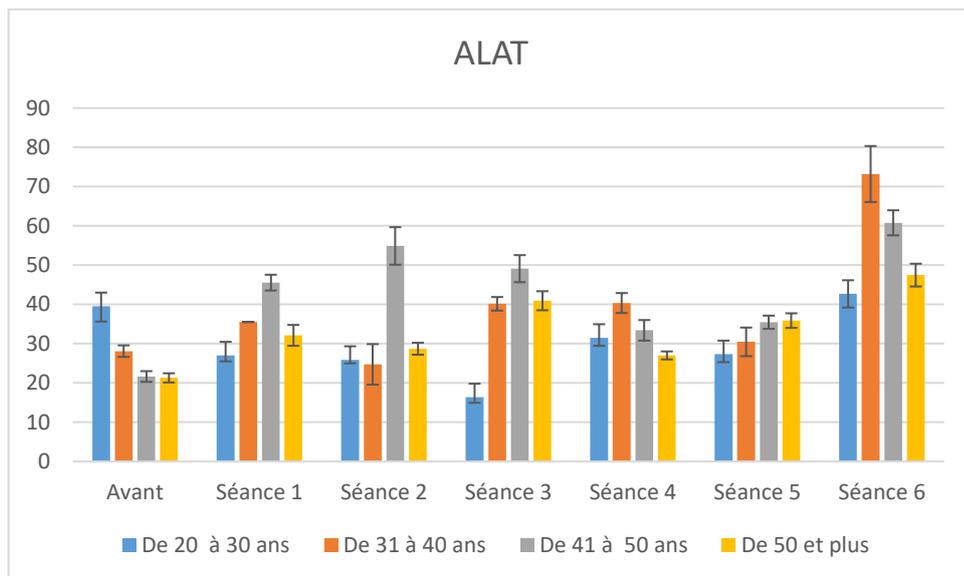


Figure 17: Moyenne de l'ALAT repartie selon le groupe d'âge et les séances de traitement

Les résultats obtenus montrent qu'avant les traitements, les femmes de 20 à 30 ans présentaient un taux élevé d'ALAT, avec une valeur moyenne de 39,533. Après le traitement, lors de la séance 3, une réduction significative des niveaux d'ALAT a été observée, avec une valeur moyenne de 16,333. Cependant, lors de la séance 6, le taux d'ALAT a de nouveau augmenté, atteignant une valeur moyenne de 47,461.

Les femmes des tranches d'âge de 31 à 40 ans ont montré une augmentation progressive des niveaux d'ALAT au cours des six séances de traitement. La séance 6 a révélé des niveaux particulièrement élevés, avec une valeur moyenne de 73,2.

Pour les femmes de 41 à 50 ans et de 50 ans et plus, les niveaux d'ALAT étaient stables avant les traitements, avec des valeurs moyennes de 21,641 et 21,289 respectivement. Cependant, après les traitements, les femmes du groupe de 41 à 50 ans ont présenté une augmentation significative des niveaux d'ALAT dans toutes les séances, en particulier lors des séances 2 et 6, avec des valeurs moyennes de 54,891 et 60,778 respectivement.

Les femmes des tranches d'âge de 50 ans et plus ont également présenté une augmentation des taux d'ALAT au cours du traitement, notamment lors de la séance 6, où une valeur moyenne de 73,2 a été enregistrée.

IV.3.4 ASAT

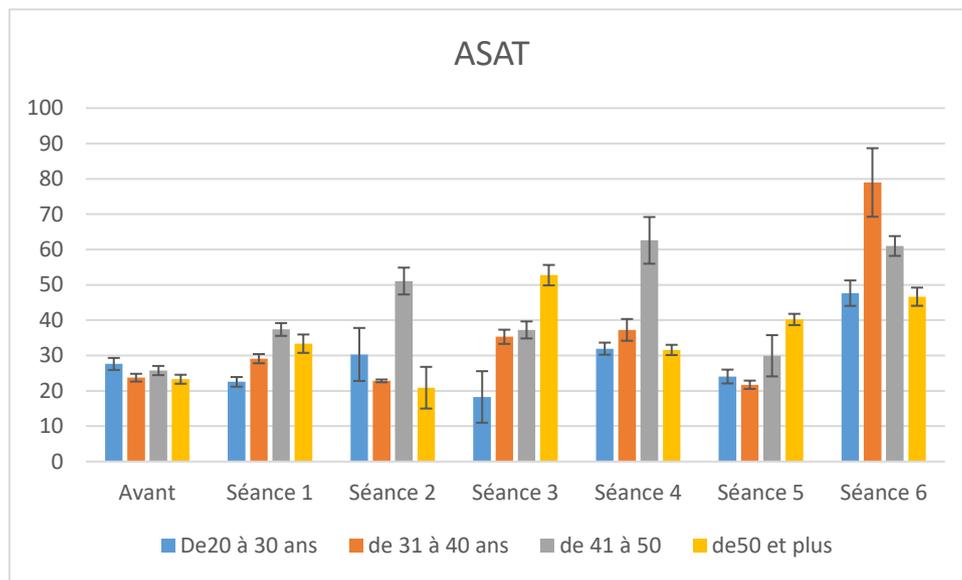


Figure 18: Moyenne de l'ASAT repartie selon le groupe d'âge et les séances de traitement

Les résultats des analyses de l'ASAT des patientes, répartis par groupes d'âge et par séances de traitement, sont présentés dans la Figure 17.

La Figure 17 précédente montre qu'avant le traitement, les femmes des quatre tranches d'âge présentaient des niveaux d'ASAT stables, avec des valeurs moyennes de 27,623 pour le groupe des 20-30 ans, 23,733 pour les 31-40 ans, 25,753 pour les 41-50 ans et 23,291 pour les 50 ans et plus.

Cependant, une augmentation significative des niveaux d'ASAT a été observée au cours des six séances de traitement dans tous les groupes d'âge. Les groupes des 20-30 ans et des 31-40 ans ont montré des augmentations particulièrement marquées lors de la séance 6, avec des valeurs moyennes de 47,65 et 78,967 respectivement.

Les femmes du groupe des 41-50 ans ont présenté des augmentations notables des niveaux d'ASAT lors des séances 2, 4 et 6, avec des valeurs moyennes de 51,076, 62,588 et 61 respectivement.

Enfin, les femmes du groupe des 50 ans et plus ont également présenté une augmentation des niveaux d'ASAT lors des séances 3 et 6, avec des valeurs moyennes de 52,744 et 46,649 respectivement.

IV.3.5 PAL

Les résultats des analyses de la PAL des patientes, réparties par groupes d'âge et par séances de traitement, sont illustrés dans la Figure 19.

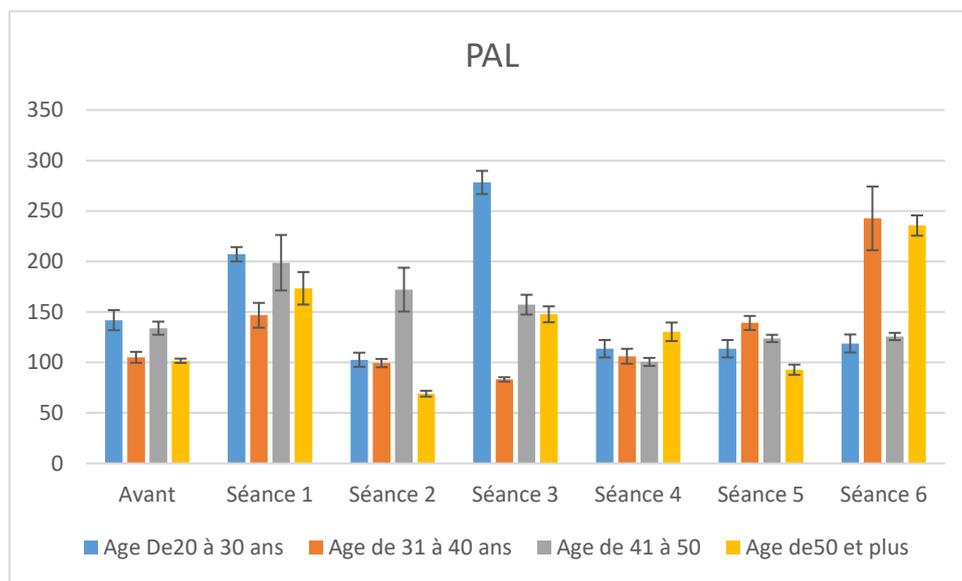


Figure 19: Moyenne de la PAL repartie selon le groupe d'âge et les séances de traitement

L'étude statistique de la Figure 17 montre qu'avant le traitement, les femmes des quatre groupes d'âge présentaient des niveaux stables de PAL, avec des valeurs moyennes de 141,889 pour le groupe des 20-30 ans, 105,111 pour le groupe des 31-40 ans, 133,944 pour le groupe des 41-50 ans, et 101,65 pour les 50 ans et plus.

Cependant, tous les groupes ont montré une augmentation significative des niveaux de PAL au cours des six séances de traitement. Pour le groupe des 20-30 ans, une augmentation notable a été observée lors des séances 1 et 3, avec des valeurs moyennes de 207,111 et 278,222 respectivement.

Les femmes du groupe des 31-40 ans ont présenté une augmentation du taux de PAL lors de la séance 6, avec une valeur moyenne de 242,66.

Les femmes du groupe des 41-50 ans ont montré une augmentation des niveaux de PAL lors des séances 1 et 2, avec des valeurs moyennes de 198,767 et 172,111 respectivement.

Enfin, les femmes du groupe des 50 ans et plus ont présenté une augmentation significative lors des séances 1 et 6, avec des valeurs moyennes de 173,424 et 235,604 respectivement.

IV.3.6 GGT

Les résultats des analyses de la GGT des patientes, réparties selon les groupes d'âge et les séances de traitement, sont présentés dans la Figure 20.

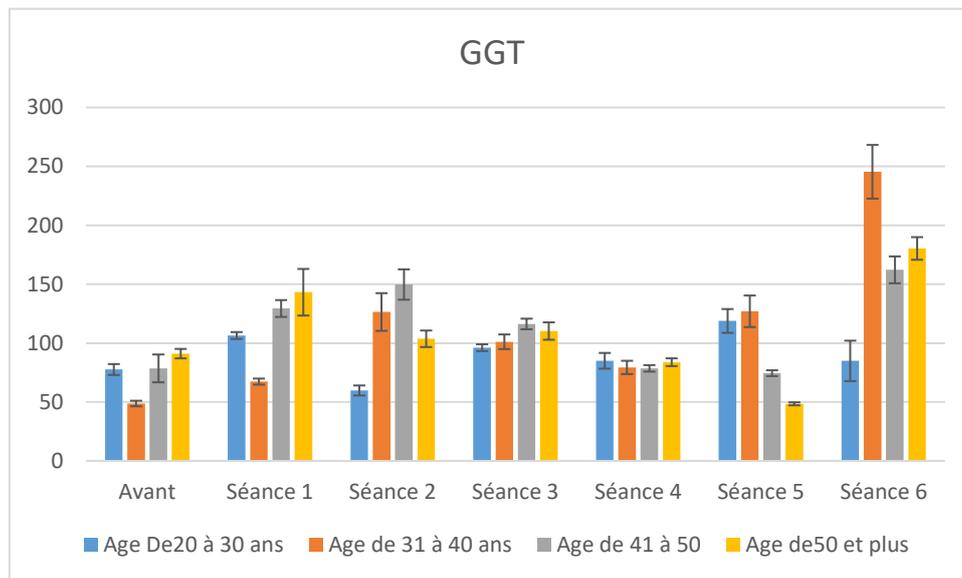


Figure 20: Moyenne du GGT repartie selon le groupe d'âge et les séances de traitement

L'étude statistique de la Figure 19 montre qu'avant les traitements, les femmes des quatre tranches d'âge avaient des niveaux de GGT stables, avec des valeurs moyennes de 77,6 pour la tranche des 20 à 30 ans, 48,706 pour la tranche des 31 à 40 ans, 78,529 pour les 41 à 50 ans, et 91,049 pour les 50 ans et plus.

Cependant, toutes les tranches d'âge ont présenté une augmentation significative des niveaux de GGT au cours des six séances de traitement. Pour les femmes de 20 à 30 ans, une augmentation a été observée lors des séances 1 et 5, avec des valeurs moyennes de 106,438 et 118,8 respectivement.

Les femmes de 31 à 40 ans ont montré une augmentation significative des taux de GGT au cours de la séance 6, avec une valeur moyenne de 245,417.

Il a également été observé que les femmes du groupe des 41 à 50 ans présentaient une augmentation des taux de GGT lors des séances 2 et 3, avec des valeurs moyennes de 149,722 et 162,167 respectivement.

Enfin, les femmes du groupe des 50 ans et plus ont enregistré une augmentation lors des séances 1 et 6, avec des valeurs moyennes de 143,161 et 180,344 respectivement.

IV.3.7 Bilirubine

Les résultats obtenus pour les niveaux de bilirubine chez les malades, répartis par groupes d'âge et par séances de traitement, sont illustrés dans la Figure 21.

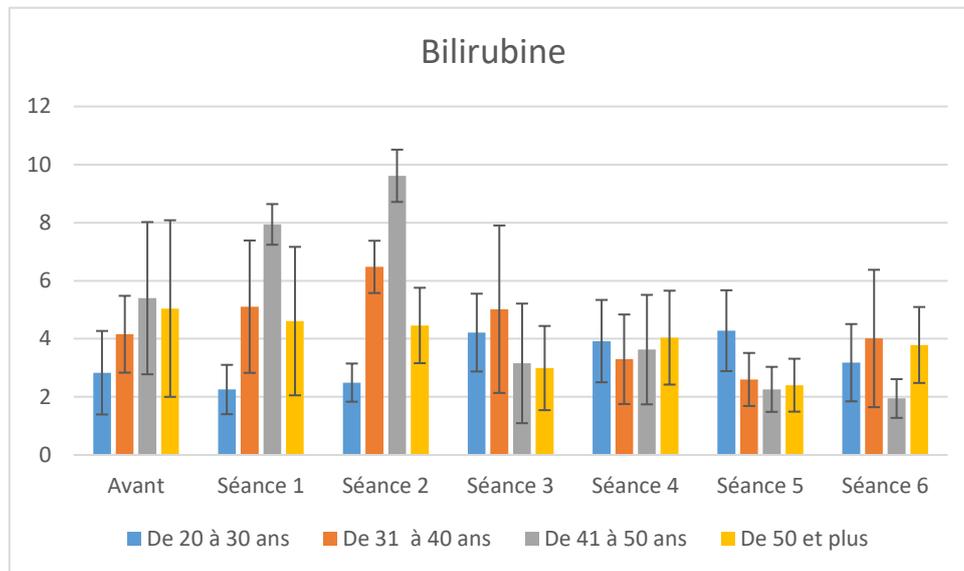


Figure 21: Moyenne de la bilirubine répartie selon le groupe d'âge et les séances de traitement

La Figure 20 montre que les femmes de 20 à 30 ans ont enregistré des variations des taux de bilirubine au cours des six cycles de traitement. Lors de la séance 1, elles ont eu une légère réduction des niveaux de bilirubine, avec une valeur moyenne de 2,253. Cependant, lors de la séance 5, une augmentation a été observée, avec une valeur moyenne de 4,279.

Les femmes de 31 à 40 ans ont montré une augmentation des taux de bilirubine lors de la séance 2, avec une valeur moyenne de 0,248, suivie d'une réduction lors de la séance 4, avec une valeur moyenne de 2,6.

Les femmes de 41 à 50 ans ont présenté des niveaux élevés de bilirubine au cours des traitements, surtout lors de la séance 2. Ces niveaux ont chuté lors de la séance 6, avec une valeur moyenne de 1,944.

IV.3.8 Albumine

Les dosages de l'albumine des patientes, répartis selon l'âge et les séances de traitement, sont illustrés dans la Figure 22.

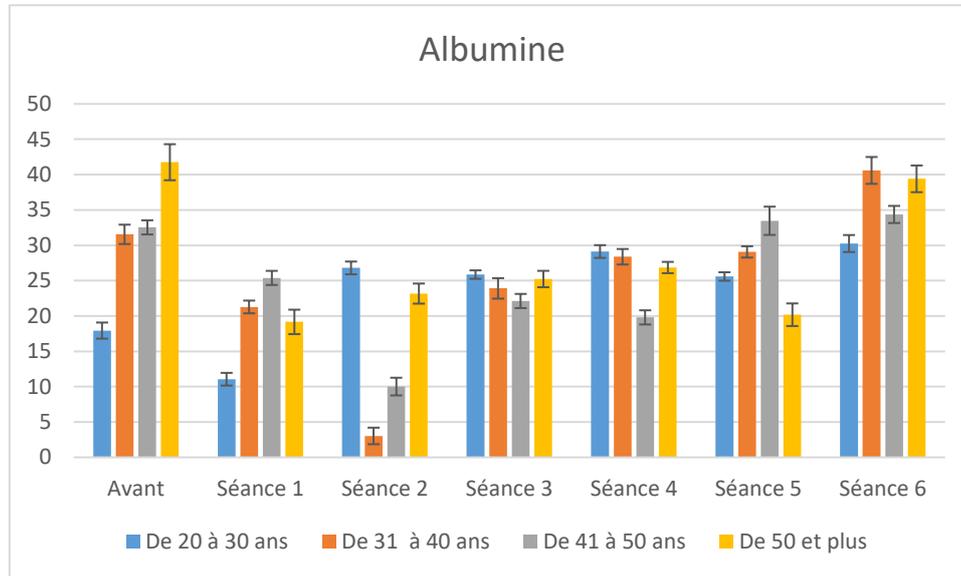


Figure 22: Moyenne de la bilirubine répartie selon le groupe d'âge et les séances de traitement

Les résultats obtenus montrent que les femmes de 20 à 30 ans ont enregistré des niveaux d'albumine faibles lors de la séance 1, avec une valeur moyenne de 11,54. Cependant, ces niveaux ont augmenté et se sont stabilisés au cours de la séance 6, atteignant une valeur moyenne de 30,25.

Les femmes de 31 à 40 ans ont initialement présenté des niveaux d'albumine élevés avant le traitement, avec une valeur moyenne de 31,548. Après le début du traitement, une réduction significative a été observée lors de la séance 2, avec une valeur moyenne de 3,028. Par la suite, une augmentation notable a été enregistrée lors de la séance 6, avec une valeur moyenne de 40,594.

Pour les femmes de 41 à 50 ans, des niveaux élevés d'albumine ont été observés avant les traitements, avec une valeur moyenne de 32,534. Cependant, une réduction importante a été notée lors de la séance 2, avec une valeur moyenne de 10,014.

Les femmes de 50 ans et plus ont également montré des niveaux significativement élevés d'albumine avant les traitements, avec une valeur moyenne de 41,754. Lors de la séance 1, ces niveaux ont chuté à une valeur moyenne de 19,162, mais ils ont ensuite augmenté de manière significative lors de la séance 6, atteignant une valeur moyenne de 39,404.

IV.4 Discussion générale

Cette étude visait à évaluer les effets des traitements anticancéreux sur les fonctions rénales et hépatiques chez des patientes atteintes de cancer du sein. En analysant les paramètres biochimiques rénaux et hépatiques, nous avons observé des variations significatives des niveaux de créatinine, urée, ALAT, ASAT, PAL, GGT, bilirubine et albumine au cours des séances de traitement.

Les résultats montrent que les niveaux de créatinine et d'urée ont varié en fonction des tranches d'âge et des séances de traitement. Les femmes de 20 à 30 ans ont montré une augmentation progressive des niveaux de créatinine, tandis que les groupes plus âgés ont présenté des tendances plus variées, avec certaines réductions notables dans les niveaux d'urée. Ces fluctuations suggèrent une réponse rénale différenciée aux traitements, potentiellement influencée par l'âge et l'état de santé préalable des patientes. La littérature appuie ces observations, soulignant les limitations de la thérapie oncologique systémique chez les patientes atteintes de maladies rénales chroniques (**Bednarek et al., 2020**).

Les enzymes hépatiques ont montré des réponses variées aux traitements. Les niveaux d'ALAT et d'ASAT ont généralement augmenté au cours des séances, indiquant une possible hépatotoxicité induite par les traitements anticancéreux. En particulier, les augmentations significatives observées lors des séances avancées suggèrent que la toxicité hépatique pourrait être cumulative. Des études montrent que l'inflammation induite par la chimiothérapie peut affecter le foie, le système gastro-intestinal et le système nerveux central (**Brown et al., 2021**). Les niveaux de PAL et de GGT ont également présenté des augmentations, avec des variations marquées entre les groupes d'âge. Ces enzymes sont des indicateurs sensibles des dommages hépatiques et leur élévation peut refléter des atteintes aux voies biliaires ou des lésions cellulaires hépatiques.

Les niveaux de bilirubine ont montré des variations importantes au cours des traitements, avec des augmentations et des diminutions notées dans différentes séances. Les patientes de 50 ans et plus ont particulièrement montré des niveaux élevés de bilirubine avant les traitements, suivis d'une réduction puis d'une nouvelle augmentation. Ces fluctuations peuvent être attribuées à des altérations dans le métabolisme hépatique de la bilirubine en réponse aux traitements. Selon Huang *et al.* (2021), des niveaux élevés d'estradiol peuvent réduire le risque d'hépatotoxicité aiguë induite par la chimiothérapie.

L'albumine, un marqueur de la fonction hépatique et de l'état nutritionnel, a montré des variations significatives. Les niveaux d'albumine ont initialement diminué chez certaines

tranches d'âge, notamment lors des premières séances de traitement, avant de remonter dans les séances ultérieures. Ces variations peuvent indiquer une réponse inflammatoire aiguë ou des changements dans le statut nutritionnel des patientes en réponse aux traitements. Des recherches suggèrent que des interventions spécifiques, telles que l'utilisation de médicaments à base de plantes chinoises, peuvent réduire les effets secondaires associés à la chimiothérapie (Li *et al.*, 2020).

Les traitements anticancéreux, bien qu'efficaces contre les cellules tumorales, présentent des effets secondaires significatifs sur les fonctions rénales et hépatiques. Les variations observées dans les paramètres biochimiques indiquent une toxicité potentielle qui nécessite une surveillance attentive. Il est crucial d'adopter des stratégies de gestion des effets secondaires pour minimiser l'impact des traitements sur les organes vitaux et améliorer la qualité de vie des patientes. Liu *et al.* (2020) soulignent l'importance de développer des thérapies ciblées, telles que les nanocarriers, pour améliorer l'efficacité des traitements tout en réduisant leur toxicité. Des interventions, telles que l'utilisation de metformine pour réduire les toxicités liées à la chimiothérapie, montrent un potentiel prometteur pour améliorer les résultats cliniques (Serageldin *et al.*, 2023). Les travaux de Pippa *et al.* (2020) ont également mis en évidence l'importance de la clairance hépatique et rénale dans la gestion des effets secondaires de la doxorubicine, un médicament couramment utilisé dans le traitement du cancer du sein. De plus, les études récentes sur l'observation clinique de la doxorubicine liposomale montrent des impacts significatifs sur les fonctions hépatiques et rénales (Li *et al.*, 2023).

Il est également crucial de considérer le rôle des composés naturels et des médicaments à base de plantes, qui ont montré une efficacité dans la réduction des effets secondaires de la chimiothérapie. Par exemple, Li *et al.* (2020) ont démontré que la médecine chinoise peut être utilisée pour atténuer les effets indésirables chez les patientes atteintes de cancer du sein.

IV.5 Recommandations Basées sur l'Étude

En conclusion, cette étude met en lumière l'importance de l'équilibre entre l'efficacité thérapeutique et la gestion des effets secondaires, soulignant la nécessité d'une approche holistique dans le traitement du cancer du sein. Les références incluses apportent un contexte et une validation supplémentaires aux observations faites, renforçant l'importance d'une surveillance et d'une adaptation continues des traitements pour optimiser les résultats thérapeutiques et la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du sein.

1. **Surveillance continue des paramètres biochimiques :**
 - Il est crucial de surveiller régulièrement les niveaux de créatinine, urée, ALAT, ASAT, PAL, GGT, bilirubine et albumine chez les patientes atteintes de cancer du sein sous traitement anticancéreux. Cette surveillance permet de détecter précocement les anomalies et d'ajuster les traitements en conséquence.
2. **Personnalisation des traitements :**
 - Les traitements anticancéreux devraient être adaptés en fonction des réponses individuelles des patientes, en tenant compte de leur âge, de leur état de santé général et de leur fonction rénale et hépatique préalable. Une approche
 - personnalisée peut minimiser les effets secondaires et optimiser l'efficacité du traitement.
3. **Gestion proactive des effets secondaires :**
 - Des stratégies spécifiques doivent être mises en place pour gérer les effets secondaires des traitements anticancéreux. Par exemple, l'utilisation de médicaments néphroprotecteurs et hépatoprotecteurs peut aider à protéger les fonctions rénale et hépatique.
4. **Soutien nutritionnel :**
 - Un soutien nutritionnel adéquat est essentiel pour maintenir les niveaux d'albumine et améliorer la résistance globale des patientes aux traitements. Les conseils diététiques personnalisés peuvent aider à prévenir la malnutrition et à améliorer la qualité de vie des patientes.
5. **Recherche et développement de thérapies ciblées :**
 - Il est recommandé de poursuivre les recherches sur les thérapies ciblées, comme les nano carriers, pour réduire la toxicité des traitements tout en améliorant leur efficacité. De nouvelles approches thérapeutiques devraient être explorées pour offrir des options de traitement moins toxiques.
6. **Utilisation de médecines complémentaires :**
 - L'intégration de médecines complémentaires, telles que les plantes médicinales, peut être envisagée pour atténuer les effets secondaires des traitements anticancéreux. Des études ont montré que certaines médecines traditionnelles peuvent réduire les effets indésirables et améliorer la tolérance au traitement.
7. **Éducation et sensibilisation des patientes :**
 - Informer et éduquer les patientes sur les effets secondaires potentiels des traitements et sur les mesures à prendre pour les gérer est essentiel. Une bonne

communication entre les patientes et les professionnels de santé peut aider à prévenir et à gérer efficacement les complications.

8. Suivi à long terme :

- Un suivi à long terme des patientes est recommandé pour surveiller les effets tardifs des traitements anticancéreux sur les fonctions rénale et hépatique. Cela permet d'intervenir rapidement en cas de complications tardives et de fournir un soutien continu aux patientes.

Ces recommandations visent à améliorer la prise en charge clinique des patientes atteintes de cancer du sein, en minimisant les risques associés aux traitements anticancéreux et en optimisant leur qualité de vie

Conclusion générale

Cette étude a évalué les effets des traitements anticancéreux sur les fonctions rénales et hépatiques chez des patientes atteintes de cancer du sein, en observant des variations significatives dans les niveaux de créatinine, urée, ALAT, ASAT, PAL, GGT, bilirubine et albumine au cours des traitements.

Les niveaux de créatinine et d'urée ont varié selon l'âge et les séances de traitement, indiquant une réponse rénale différenciée influencée par l'âge et l'état de santé préalable. Les enzymes hépatiques ont montré des augmentations générales, suggérant une possible hépatotoxicité cumulative due aux traitements. Les niveaux de PAL et de GGT ont également augmenté, indiquant des dommages hépatiques.

Les niveaux de bilirubine ont montré des fluctuations importantes, particulièrement élevées chez les patientes de 50 ans et plus avant les traitements, suivies d'une réduction et d'une nouvelle augmentation. Les variations des niveaux d'albumine, qui ont d'abord diminué puis augmenté, pourraient indiquer une réponse inflammatoire aiguë ou des changements dans le statut nutritionnel des patientes.

Les traitements anticancéreux, bien qu'efficaces, présentent des effets secondaires significatifs sur les fonctions rénales et hépatiques, nécessitant une surveillance attentive. L'utilisation de thérapies ciblées, de médicaments à base de plantes, et d'interventions comme la metformine montre un potentiel prometteur pour réduire les toxicités et améliorer les résultats cliniques.

En conclusion, cette étude souligne l'importance de l'équilibre entre l'efficacité thérapeutique et la gestion des effets secondaires, nécessitant une approche holistique et une adaptation continue des traitements pour optimiser les résultats et améliorer la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du sein.

Références bibliographiques

- Abraham- Jaillon CH, Andrien JM et Clonna P. (1997). Cancers évaluation, traitement et surveillance. Edition ESTEM, Paris :98
- Alessandrino F, Tirumani SH, Krajewski KM, Shinagare AB, Jagannathan JP, Ramaiya NH et al. (2002) Imaging of hepatic toxicity of systemic therapy in a tertiary cancer centre
- Ali, N.,Asim, M.,Asghaar, R., Amin A., Rahman, M., 2016, Potential Role of Hippo-Signaling Pathway in Gastric Cancer, Open Access Library Journal, 3, 1-7
- Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan]
- Alkabban FM, Menon G, Ferguson T. Breast Cancer (2024) Treasure Island (FL): Feb 25. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
- Alkhaqani, A. L. (2021). Clinical characteristics and risk factors of chronic kidney disease among patients attending Al-Sadder Medical Hospital in Al-Najaf City. Turkish J Physiother Rehabil, 32(3), 15117-15127.
- American Society of Clinical Oncology (ASO (2012) Toxicity via amelioration of oxidative stress and apoptosis: probable role of Chicago,3-7, 2011 .47 p38 MAPK and p53. Toxicol Appl Pharmacol, p 315:258
- Baéza E., Marie-Etancelin C., Davail S., Diot C., 2013. La stéatose hépatique chez les palmipèdes. In : Palmipèdes à foie gras. Fortun-Lamothe L. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 26, 403-414
- Bansal, C., Pujani, M., Sharma, K. L., Srivastava, A. N., & Singh, U. S., 2014, Grading systems in the cytological diagnosis of breast cancer: a review. Journal of cancer research and therapeutics, 10(4), 839-845.
- Barbosa A R F, Pereira N M L, Fook J M D S L, Leão M D, Lemos T M A M. (2008). O efeito do tamoxifeno no perfil lipídico, hepático e função renal de pacientes portadoras de câncer de mama.Revista Publica, 4(2).
- Bartlett, L., Martin, A., Neil,A.L., Memish, K., Otahal, P., Kilpatrick, M., Sanderson, K. A., 2019 Systematic review and meta-analysis of workplace mindfulness training randomized controlled trials., J Occup Health Psychol. 24(1):108-126.
- . Barthelemy. Stéphan, (2014). Le bilan hepatique, actualités pharmaceutique, Elsevier Masson SAS n :544

- Bednarek, A., Mykała-Cieśla, J., Pogoda, K., Jagiełło-Gruszczyńska, A., Kunkiel, M., Winder, M., & Chudek, J. (2020). Limitations of systemic oncological therapy in breast cancer patients with chronic kidney disease. *Journal of Oncology*, 2020(1), 7267083
- Beme David Guide pratique des analyses médicales de Pascal Dieusaert (2015) 6^e édition - Editions Maloine avril
- BERNARDES, António. (2011). Anatomia da mama feminina. *Manual de Ginecologia*, 2.12: 12-24.
- Berry M. N, Edwards A.M, (2000) *The hepatocyte*. Review pays-bas: kluwer academic publishers, p. 391-410.
- Brandy A, (2024) *L'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein chez la femme et entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux oraux à l'officine*. Thèse de doctorat. Université de Limoges, 122 p
- Bray F, Laversanne M, Sung H., Ferlay H, Siegel R.L, Soerjomoataram I, Jemal A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries (2024) , CA: *Cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-223
- Brenden le daré, Pierre Jean ferron, Thomas Giequel, (2021). Il était une foie l'hépatotoxicité *Medecine/Science –EDP sciences*, 37 (3), pp.235-241.10105.
- Bronsteinetal J.A., (2004) *CMC. Hypatologie* .121volume1 issue3., pages 113
- Brown, T., Sykes, D., Allen, A. R. (2021). Implications of breast cancer chemotherapy-induced inflammation on the gut, liver, and central nervous system. *Biomedicines*, 9(2), 189.
- Buxeraud, J., & Fougere, É. (2020). Les médicaments du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(598), 14-17.
- Cai JH, Zheng JH, Lin XQ, Lin WX, Zou J, Chen YK, Li ZY, Chen YX. (2021) Individualized treatment of breast cancer with chronic renal failure: A case report and review of literature. *World Journal of Clinical Cases*. 9 (33):10345-10354.
- Carter, (, 1994.) « Structure of serum albumin ». *Adv Protein Chem*, vol 45, p153-203.
- Castel M, Despas F, Modesto A, Gales C, Honton B, Galinier M, Senard J.M, Pathak A, (2012) Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies, p 42:26-39
- Chan A. W.H, Quaglia A, Haug K, B, Brut, A (2014). Fatty liver disease In. *Atlas of liver pathology*. Atlas of Anatomic pathology. Springer, New York, N 74
- Christina C. Linden meyer. (2021). *Examens Complémentaires du foie et de la vésicule biliaire*, MD, Clevel and Clinic

- Clin Radiol. (2017) Chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation, molecular targeted thérapies, and immune checkpoint inhibitors Jul;72(7):521-533.
- Coelho, R., Panobianco, M., Guimarães, P., Maftum, M., Dias dos Santos, P., Puchalski, L., 2017. Adjuvant And Neo Adjuvant Chemotherapy And The Implications In The Quality Of Life Women With Breast Cancer, Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE, 11.
- da Silva Gil, J., Padilha, J. C., Cordenuzzi, O. D. C. P., & Borghetti, M. M. (2023). Impactos da cirurgia na qualidade de vida da mulher com diagnóstico de câncer de mama. REVISTA DE SAÚDE DOM ALBERTO. 10(1), 20-44.
- Darmon DI (2024) Effets Secondaires par Cancer| Radiodermite & Brulures. HORG (2022). <https://horg.fr/radiotherapie/effets-secondaires-radiotherapie/> (accessed January 19, 2024).
- Deffar B., 2016, mécanisme de l'oncogenese consulté en Mars <https://www.studocu.com/row/document/institut-national-de-formation-superieure-paramedicale-de-batna/medecine/polycopie-deffar-bien-recu/64810810>
- EL HAZZAZ, Reda (2016). Les voies d'abord du rein.
- Field KM, Dow C, Michael M. Part I (2008) Liver function in oncology: biochemistry and beyond. Lancet Oncol. Nov; 9(11):1092-101.
- Garcia, H., Teuma, C., Dor, F., Languile.,(2021), Toxicité rénale des anticancéreux, La revue du praticien, 71(2);193-7
- García-Carro, C., Draibe J., Soler M.J., (2023). Onconephrology: Update in Anticancer Drug-Related Nephrotoxicity. Nephron.147(2):65-77
- Grégory, S. (2012). Cancer: les mécanismes biologiques; Futura-Sciences 1453: 1-33
- Guerra, D. R., Aragão J. A., Sistema Urinário, Elementos de Anatomia Humana 1: 181-192.
- Guicciardi, G.J.Gores, (2005). Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. 54 :1024-1033.
- Haut Autorité de Santé(HAS) (2023). <https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/ACR.May.31>.
- Henry M. Blumberg, Willia J Burman, RichardEchaisson, Chrles Le Daley, (2003) .American Thoracic society centre for disease control and prevention (infectious disease society of american :. American journal of respiratory and critical care mesdcine, FEB 15:167(4)603-62.
- Hôpital universitaire de Genève HUG. (2021) La chimiotherapie, <https://www.hug.ch/centre-dusein/chimiotherapie>, consulté le 25/03/2024
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcpc049016>

- <https://www.who.int/fr/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services> consulte le 20/02/2024
- Huang, S., Liu, M., Fu, F., Liu, H., He, B., Xiao, D., & Yang, J. (2021). High serum estradiol reduces acute hepatotoxicity risk induced by epirubicin plus cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with breast cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 572444.
- HUG (2018). <https://www.hug.ch/procedures-de-soins/soins-surveillanceentretien-et-ablation-dun-cvc> (consulté le 7 Juin 2024).
- InfoCancer. Les Poisons du Fuseau les taxanes. Arcagy (2020). <https://www.arcagy.org/infocancer/traitementducancer/traitementssystemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-poisons-du-fuseau/les-taxanes.html/> (accessed January 19, 2024).
- Institut du sein Henri Hartmann (ISHH) (2019). Cancer Inflammatoire du Sein: Symptômes, Diagnostic & traitements <https://ishh.fr/cancer-du-sein/cancer-inflammatoire-du-sein>. Consulté le 25/03/2024
- Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint, I, Deray G. (2005). Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie & thérapeutique*, 1(2), 101-114.
- Jones A. L, Spring-Mills.E, (1984) « The liver and gallbladder ». In *Modern Concepts of Gastrointestinal Histology*, Weiss L, p 706-748. New York: Elsevier.
- Kalra Arjun, YetiskulE, Wehrle CJ, FarizTuma, (2022), *Physiology, liver*. In: *statepearls .Treasure Islam (FL): stat pearls publishing (LLC)*.
- Kratz A, Ferraro M, Sluss P.M, Lewandrowski Kent B. (2004) Normal references laboratory values. *N Engl J Med* 351(15):1548-1563
- Karmen A, Wróblewski F, LaDue JS. (1995) Transaminases activity in human blood, Walters MI, Gerarde HW (1999). An ultramicromethod for the determination of lenzyme liver *Clin Invest*. 1 janv ;34(1):126-133
- Launay-Vacher, V., Gligorov, J., Le Tourneau C, Janus, N., Spano, J. P., Ray-Coquard I, Oudard S, Pourrat X, Morere, J.F, Geray D, Beuzeboc P. (2010). Prevalence of renal insufficiency in breast cancer patients and related pharmacological issues. *Breast Cancer Res Treat* **124**, 745–753 (2010). 1
- Laurent A, Maru D, Vauthey J.N, (2009) Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases, *Lancet Oncol*, p10: 86–278.
- Lauriane Cabon, Ana-Carolina Martinez-Torres et Sandos A.Susin, (2013). La Mort cellulaire programée ne manque pas de vocabulaire. *Med Sci (Paris)* ; 29, n°12, 1117-1124.

- Lehr, A.H., Bosman, T, F., Delaloye, F, J., 2007. De l'histologie par la signature génétique à un meilleur traitement du cancer du sein, *Revue Medicale Suisse* 3, no 130,. 2382-2388
- Lessa, Ines. (2004). Níveis séricos de creatinina: hipercreatininemia em segmento da população adulta de Salvador, Brasil. *Revista brasileira de epidemiologia*, 7, 176-186.]
- Li, M., Wang, L., & Du, J. (2023). Clinical observation of liposomal doxorubicin on liver and renal function in patients with breast cancer. *Toxicology Research*, 12(5), 807-813.
- Li, S., So, T. H., Tang, G., Tan, H. Y., Wang, N., Ng, B. F. L., Yu E. C. L, Feng, Y. (2020). Chinese herbal medicine for reducing chemotherapy-associated side-effects in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 10, 599073.
- Lim, Andy.K et Kerr, Peter. G. (2024). Creatinine-Based Definition of Kidney Disease in the Charlson Comorbidity Index Underestimate Prognosis in Males Compared to an Estimated Glomerular Filtration Rate Definition. *Journal of Clinical Medicine*, 13(4), 1007.
- Liu, Y., Qiu, N., Shen, L., Liu, Q., Zhang, J., Cheng, Y. Y., Lee K H, & Huang, L. (2020). Nanocarrier-mediated immunogenic chemotherapy for triple negative breast cancer. *Journal of controlled release*, 323, 431-441.
- Lotan E, Leader A, Lishner M, Gottfried M, & Pereg D. (2012). Unrecognized renal insufficiency and chemotherapy-associated adverse effects among breast cancer patients. *Anti-Cancer Drugs*, 23(9), 991-995.
- Manto Mario, Hubert Louis, (2014). *Physiologie et physiopathologie humaine, des principes de physiologie à la clinique*, SAU RAMPS Medical, 135-140.
- Meeks R. G, Harrison S.D, Bull R.J, (1991) *Hépatotoxicology*. Boca Raton (Florida): CRC, Press, p 700.
- Merouani, A., Shpall, E. J., Jones, R. B., Archer, P. G., Schrier, R. W. (1996). Renal function in high dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell support treatment for breast cancer. *Kidney international*, 50(3), 1026-1031.
- Micheal H, Davidson Vishnu, Priya Pulipati, (2021). *Revue générale du métabolisme des lipides*
- Mongis A. (2017) *Une nouvelle stratégie d'immunothérapie: cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale*. Thèse de Biologie moléculaire et cellulaire. Université d'Orléans, 120p.
- Moradi, N., Izadi, S., Hemmati, H. R., 2024, Renal insufficiency in breast cancer patients; a review study, *Journal of Nephromacology*

https://www.researchgate.net/publication/377460234_Renal_insufficiency_in_breast_cancer_patients_a_review_study

- Moraes, Carlos Alberto de., Colicigno, Paulo Roberto Campos., 2007, Estudo morfofuncional do sistema renal 1 , (1): 161 -167
- Navarro VJ., Senior JR. (2006) Drug-related hepatotoxicity N Engl J Med. Feb 16;354(7):731-9
- Ohbu Makoto, (2019). Pathology of liver cirrhosis in Japan In: barra R (eds) clinical investigation of portal hypertension. Springer, Singapore
- Oumaima El bouazzi, (2020.) Suivi thérapeutique pharmacologique de l'isoniazide European Scientific Journal. Vol 16. No.3, 18857-7881.
- Pariente, (2017) Cholestase chez l'adulte, Mouverson-d'arnagnac, France, 15-25
- Peggy Carrdin, Changizi, (2022). Hépatites : symptômes, c'est quoi la maladie du foie ? le journal des femmes santé.
- Penault-Llorca, Frédérique. (2014) Évolution de la classification des cancers du sein. Biologie Aujourd'hui, 208. (4): 251-259.
- Pippa L. F, de Oliveira M. L, Rocha A, de Andrade J. M, & Lanchote V. L. (2020). Total, renal and hepatic clearances of doxorubicin and formation clearance of doxorubicinol in patients with breast cancer: Estimation of doxorubicin hepatic extraction ratio. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 185, 113231.
- Pirog G, Zem P, dos Santos M., dos Santos R., Joaquim A, Ruthes R., Heimbecher C, Borges B. E. (2012). Anatomia Renal. Revista Ciências da Saúde Unisantacruz, 1(01)
- Prescott, LM, Harley. J P et Klein DA. (2003). Microbiologie 2 emè édition de Bock Université. PP : 890-899 r
- Ramirez, R., Chiu, Y. C., Herrera, A., Mostavi, M., Ramirez, J., Chen, Y., Huang, Y., & Jin, Y. F. (2015). Classification of cancer types using graph convolutional neural networks. Frontiers in physics, 8, 203
- Riambault, H. Veillon, Veillon, F. Oberti P Calé, (2007), médicament ayant un effet sur la fibrose hépatique Afrhepato Gastroenterol 3-4:110-114.
- Rodrigues, B., Anchisi, S., Petignat, P., Gobin, N., 2017, Néphrotoxicité des thérapies oncologiques, Revue Médicale Suisse, 13, no. 563, 1055–1058
- Salem, Ben, et al. (2021) Principal Component Analysis (PCA). La Tunisie Médicale, vol. 99, no 4, p. 383-389.

- Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Botelho ACDS, de Melo FF. (2020). Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World Journal of Clinical Oncology*.11 (4):190-204.
- SAS (2008) Statistical analysis systems user's guide '2008 version 9.2. 2nd edition, I. SAS Institute, Cary, NC, Editor.
- Sawadago, N. Dib et P. Calles, (2007) Pathology of liver cirrhosis, Japan In :obara, clinical investigation of portalhy pertension. Springer, Singapore, volume16, issue7-8.557-562. (86). https://doi.org/10.1007/987-981-10-7425-7_1.
- Sémat. C., <https://www.lexpress.fr/sciences-sante/sante/cancer-vers-une-explosion-du-nombre-de-cas-en-2050> / page consulté le 20/02/2024
- Serageldin, M. A., Kassem, A. B., El-Kerm, Y., Helmy, M. W., El-Mas, M. M., & El-Bassiouny, N. A. (2023). The effect of metformin on chemotherapy-induced toxicities in non-diabetic breast cancer patients: a randomised controlled study. *Drug Safety*, 46(6), 587-599.
- Sibulesky, Lena. (2013). Normal liver anatomy. *Clinical liver disease 2: S1-S3*.
- Siegel R. L, Miller K. D, Fuchs H. E, Jemal A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*, (1) 72
- Sticava Eva, Milan Jirsa, Joanna Pawlowska, (2018), new insights in genetic cholestasis from molecular Mechanisms to clinical ipmlications, *Canadian journal of Gastroenterology andhepatology*. Volume 2018, 12 pages.
- Teixeira, Daniele de Araújo, 2021, *Fisiologia humana*. Teófilo Otoni: UNIPAC, , 36-43.
- Thomson A.B. R., Shaffer E. A (2005), *Principes fondamentaux de gastro-entérologie États pathologiques et démarches thérapeutiques*, Association canadienne de gastroentéroJogie, AstraZeneca, p 972.
- Thomson, E.A. Shaffer, P. Paré.(2005), le foie, dans m 5 principes fondamentaux de Gastro-entérologie, états pathologiques et démarches thérapeutique 5emeédition Jamessen Ortho Inc 554-561.
- Valachis, A., Mamounas, E. P., Mittendorf, E. A., Hayashi, N., Ishitobi, M., Natoli, C., Fitzal, F., Rubio, I. T., Tiezzi, D.G., Shin,.H.C., Anderson,S.J., Hunt, K.K., Matsuda, N., Ohsumi, S., Totomi, A., Nilsson, C.,. (2018). Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis. *Cancer*, 124(14), 2923-2930.
- Van Den Brandt, P. A., Schulpén, M., 2017. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *International journal of cancer*, 140(10), 2220-2231.

- Vuillet-A-Ciles, H., Lagarde, A., & Buxeraud, J., 2014, La chimiothérapie cytotoxique. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(540), 16-24
- Watkins E. J. (2019). Overview of breast cancer. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*, 32(10), 13–17
- Yaochang Wei, Yanfei Dengs , (2022). Targeted metabolomics analysis of bile acids and cellbiology studies reveal the critical role of glucodexychoic acid in buffalo of ollicular atresia . Volume 221,106 115
- Yedjdy Saiman (2023) Lewis Katz School of Medicine, Temple University
- Zarjevski P par N. Lapatinib (2023) 6 trastuzumab pour le traitement du cancer du sein HER2-positif précoce: une étude de phase 3, randomisée, ouverte et multicentrique. *Actuscimed* 2012. <https://www.actuscimed.com/2012/01/lapatinib-avec-trastuzumab-pourle.html> (accessed November 30,).

-

Annexe

INFORMATIONS GÉNÉRALES

INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT

NUMÉRO:

1) ÂGE DE PATIENT <input type="text"/>	2) SEXE: MALE <input type="checkbox"/> FEMALE <input type="checkbox"/>
3) Date du Diagnostic de cancer. <input type="text"/>	4) ORIGINE <input type="text"/>
5) Type de Cancer:	
6) Type histologique de cancer du sein : <input type="text"/>	7) Stade du cancer au moment du diagnostic. I. <input type="checkbox"/> II. <input type="checkbox"/> III. <input type="checkbox"/> IV. <input type="checkbox"/>
8) Récepteurs hormonaux(-ve/+ve)	<input type="checkbox"/> Récepteurs aux œstrogènes <input type="checkbox"/> Récepteurs à la progestérone <input type="checkbox"/> HER2 <input type="checkbox"/> TNBC
9) Facteurs de risques	
10) Types(s) de traitement(s) anticancéreux reçus:	Chimiothérapie (le régime précis):
	Thérapie ciblée
	Mastectomie:
	Radiothérapie
11) Durée de traitement:	
12) Date de début du traitement. <input type="text"/>	Date de fin traitement. <input type="text"/>

Suivi post-traitement

13) Date de dernier suivi :	
14) Statut actuel de la maladie (en rémission, progression de la maladie, etc.)	
15) Commentaires supplémentaires.	
Paramètres hépatiques et rénaux Avant et/ou après traitement : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ALAT <input type="checkbox"/> ASAT <input type="checkbox"/> GGT <input type="checkbox"/> Phosphatases alcalines <input type="checkbox"/> Bilirubine <input type="checkbox"/> Albumine <input type="checkbox"/> Créatinine sérique <input type="checkbox"/> Urée 	