République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Ahmed Draia à Adrar
Faculté des sciences de la technologie
Département des sciences de la nature et de la vie

Filière : sciences biochimiques
Spécialité : biochimie appliquée

Thème

Les analyses biochimiques sanguines employées pour le suivi ducancer de sein

"Cas suivi au Centre de LutteContre le Cancer (CLCC)"

Préparées par :

- **AOUMRI Aicha**
- **DERAR Fatima zohra**
- **OUMRI Maymona**

Membre de jury

❖ **Mr. NANI. A MCA**		**Président**
❖ **Mr. BOUZEKRI. A**	**MAA**	**Encadrant**
❖ **Mlle. HENOUDA. S**	**MCB**	**Examinateur**

Année université 2021/2022

Remerciement

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination.

Les cinq années nos ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple.

Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.

Avant tout, nous remercions le bon Dieu qui nous a illuminé le chemin et qui nous a amené de courage et de bonne volonté pendant tout ce cursus.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements pour Mr.BouzekriAbdeldjalild'avoir accepté l'encadrement de cemémoire de fin d'études, ainsi que pour son soutien, ses remarques pertinentes et son encouragement.

Nous voudrions également remercier MrNanni. A autant que président du jury et Mlle. Henoudapour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Nos chaleureux remerciements vont aussi au Dr.Kouidri et l'ensemble du corps médical de l'oncologie, biochimie et histopathologie qui nous a largement facilité le travail et l'obtention d'informations relatives à notre étude.

Nos remerciements vont aussi à tous nos enseignants et toutes les personnes qui nous ont soutenu jusqu'au bout, et qui n'ont pas cessé de donner des conseils importants en signe de reconnaissance, et aux responsables du département qui nous ont aidé durant ces cinq années d'étude.

FATIMA MAYMONA AICHA

إهداء أعومري

أهدي هذا العمل

إلروح جدتي الطاهرة التي كانت تدع لي بالعلم النافع

إلى الغالية أمي وصاحبة القلب الحنون

إلى المصباح الذي بذل جهودا على مر السنين لتسلقي سلالم النجاح والدي العزيز الذي كانت دعواته تضم اللهم اجعل عائشة ذخرا لوالديها

إلى العضد والساعد إخوتي

إلى حبيبي وصديق الأيام جميعا زوجي

إلى رفيقات الكفاح والنجاح ميمونة وفاطمة

إلى صديقات العمر خوله وفاء حليمة وسيلة فتيحة صفية ستي

إلى الاستاذ المشرف بوزكري عبد الجليل جزاه الله عنا كل خير

إلى كل من كانت له بصمة خير ودعم في حياتي.

Dédicace

A mon père, Abderrahmane, et ma mère, Yamina ♥, C'est grâce à vous que j'ai réussi toutes ces années d'études en Biologie. Merci pour votre amour et pour votre soutien perpétuel. A mes frères, Djilali ; Mohamed et ma sœur Maria, Asma, vous m'avez toujours soutenue pendant mes études ; Merci pour votre amour. A mes amis pour leurs conseils et leur soutien.

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que : je dédie ce mémoire à ma très chère mère et à mon très cher père et à toutes les cousine, à tous mes frères et sœurs , à les voisins et les amis que

J'ai connu jusqu' à

maintenant.

MAYMOUNA

ملخص

.سرطان الثدي مرض يتطلب الحذر الشديد والمتابعة العميقة

في المجتمع الجزائري بشكل عام، شهد هذا المرض زيادة مقلقة، لذلك تبنت الدولة الجزائرية إستراتيجية وطنية للمكافحة ضد هده الأنواع.

يرتبط خطر الإصابة بسرطان الثدي بالعديد من العوامل ، بما في ذلك العمر والوزن (السمنة) والوراثة ؛ طريقة .الحياة وبالتأكيد التشخيص في الوقت المناسب

بفضل دراستنا المنجزة في مركز مكافحة السرطان بأدرار، استنتجنا أن التحليلات الكيميائية الحيوية للدم (ALT، AST وPAL)تعتبر معايير مهمة للتشخيص و متابعة الحالة و تطور هدا المرض وأيضا للتحقق ما إذا كانت هناك أثار ثانوية,.ومنه تحقق الهدف الأساسي من الدراسة والمتمثل في تحديد ومعرفة قيمة هذه التحليلات .

في النهاية، يظل الاكتشاف المبكر هو الحل الوحيد لتفادي كل الضرر ، ويقدم وسيلة فعالة لعلاج بعض .الحالات

الكلمات المفتاحية : CLCC,التحاليل بيوكيميائية,AST, ALT, التشخيص المبكر.

Résumé

Le cancer du sein est une maladie qui doit une prudence particulière et un suivi profond.

Dans la société algérienne en générale cette maladie a connu une augmentation alarmante, par conséquent, l'état Algérien a adopté une stratégie nationale de lutte.

L'évolution du cancer du sein est lié à de nombreux facteurs, notamment l'âge,le poids (obésité), la génétique ; le mode de vie et certainement le diagnostique dans le temps adéquat.

Grâce à notre étude qui a été réalisé au niveau du centre de lutte contre le cancer, nous avons déduit que les analyses biochimiques sanguines employées (ALT, AST et PAL) sont des paramètres très sensibles et très exigeants dans le but du suivi : l'état d'avancement du cancer du patient (e) et même pour contrôler s'il y'aura des effets secondaires du médicament, par conséquent on a réussi de comprendre la valeur de ce genre d'analyse.

Au final, le dépistage précoce reste la seule solution pour éviter tous les dégâts, et représente un moyen efficace pour le traitement de certains cas.

Mots clés : CLCC, Analyses Biochimiques, ALT, AST, dépistage précoce

Abstract

Breast cancer a disease that requires particular caution and in-depth follow-up.

In the Algerian society in general this disease has experienced an alarming increase; therefore, the Algerian state has adopted a national control strategy.

The risk of breast cancer is linked to many factors, including age, weight (obesity), genetics;the way of life and certainly the diagnosis in the adequate time.

Thanks to our study at the center of wrestling against the cancer, we have deduced that the blood biochemical analyzes followed (ALT, AST and PAL) are very sensitive and very demanding parameters for the purpose of follow-up: the state of health, the progress of the cancer of thepatient and even to check if there will be side effects of the drug. So we managed to understand the value of this kind of analysis

In the end, early detection remains the only solution to avoid all the damage, and presents an effective means for the treatment of certain cases.

Key words: CCLC, biochemical analyzer, AST,ALT, early diagnosis.

Liste des abréviations

ATM: Ataxia**T**elangiectasia**M**utated.

BRCA1:Breast **Ca**ncer **1**

BRCA2:Breast **Ca**ncer **2**

CCIS :Carcinome **C**analaire **I**n **S**itu

CA15.3:Cancer **A**ntigen**15-3.**

CCND1 :Cycli**ne D1.**

CCI : Carcinome **C**analaire **I**nfiltrants.

CEA : Antigène **C**arcino-**E**mbryonnaire.

CLI : Carcinome **L**obulaire **I**nfiltrants.

CLIS :Carcinome **L**obulaire **I**n **S**itu.

EP : Progestérone.

ER α/β :Estrogen**R**éceptor α/β.

EGF:Epidermal**G**rowth**F**actor.

ErbB: Erythro**b**lastose.

ERP : Elément de **R**éponse à la **P**rogestérone.

HER1, 2, 3, 4: Human **E**pidermal growth factor **R**eceptor **1,2,3,4.**

IHC : Immuno**h**isto**c**himie

OMS :Organisation **M**ondiale de la **S**anté

PTEN :Phosphatase and **TEN**

RPA, B :Récepteur de la **P**rogestérone **A, B**.

TGF- α: Transform in **G**rowth **F**actor-**α.**

THS : Traitement **H**ormonal **S**ubstitutif**.**

TNM: Tumor**N**ode**M**etastasis

TNS : **C**arcinome infiltrant de type non spécifique

UICC :Union **I**nternational **C**ontre le **C**ancer

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : TUMEURS EPITHELIALES INFILTRANTES ET NON INFILTRANTES.....14
TABLEAU 2: CLASSIFICATION TNM.....15
TABLEAU 3: DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUE.. 39
TABLEAU 4 :MONOGRAPHIE SANITAIREDE LA WILAYA D'ADRAR 40
TABLEAU 5 : DATES DES VISITES ET RENCONTRES 41
TABLEAU 6 : LA SELECTION DES PATIENTS.....42
TABLEAU 7 :RESULTATS D'ANALYSES BIOCHIMIQUES SANGUINES 48
TABLEAU 8 : RESULTATS D'IMMUNOHOISTOCHMIE.....49

Liste des figures

FIGURE 1 : REPARTITION DU CANCER DU SEIN SELON LA TRANCHE D'AGE..... 4
FIGURE 2 : COUPE ANATOMIQUE SAGITTALE DU SEIN 6
FIGURE 3 : ETAPES DE CARCINOGENESE..... 7
FIGURE4: CASCADE DE SIGNALISATION WNT/B-CATENINE..... 9
FIGURE 5 : CASCADE DE SIGNALISATION EGFR 10
FIGURE6: DIFFERENTS NODULES BENIGNES 11
FIGURE 7: TUMEUR PHYLLODE BENIGNE 12
FIGURE8: COUPE TRANSVERSALE DU SEIN MONTRANT LA TUMEUR MALIGNE 12
FIGURE 9: STADES DU CANCER DU SEIN 16
FIGURE10: CARCINOME CANALAIRE 17
FIGURE11: MALADIE DE PAGET DU SEIN.....18
FIGURE12: CARCINOME LOBULAIRE 19
FIGURE13: CANCER CANALAIRE INFILTRANT.....20
FIGURE14: CANCER LOBULAIRE INFILTRANT 20
FIGURE15: APPAREIL DE MAMMOGRAPHIE NUMERIQUE 27
FIGURE16: APPAREIL DE MAMMOGRAPHIE NUMERIQUE PLEIN CHAMP 28
FIGURE17: ECHOGRAPHIE MAMMAIRE 29
FIGURE18: RECEPTEURS HORMONAUX......30
FIGURE19: MAMMECTOMIE. 35
FIGURE 20: TUMMERCTOMIE 35
FIGURE 21: MECANISME D'HORMONOTHERAPIE. 37
FIGURE 22: TYPES DE THERAIE CIBLEE. 38
FIGURE 23 : CARTE DE WILLAYA D' ADRAR 39
FIGURE 24: ILLUSTRATION DU PRINCIPE DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE 46

Liste des photos

PHOTO 1 : CLCC D'ADRAR 40
PHOTO2: FICHE D'EXPLOITATION 43
PHOTO3: MACROSCOPIE D'ECHANTILLON 44
PHOTO 4: PHASE DESHYDRATATION 44
PHOTO 5: PHASE INCLUSION 45
PHOTO 6: COUPES PAR MICROTOME. 45
PHOTO7: COLORATION 46

Table des matières

Revue bibliographique

Partie I : cancer du sein

Introduction 1

1 Définition 3

2 Epidémiologie 3

2.1 Epidémiologie dans le monde 3

2.2 Epidémiologie en Algérie 4

2.2.1 Epidémiologie à Adrar 4

3 Glande mammaire saine 5

3.1 anatomie et histologie 5

4 Carcinogénèse mammaire et apoptose 6

4.1 Mécanisme cellulaire 6

4.1.1 Symptômes 7

4.2 Mécanisme moléculaire 8

4.3 Inactivation des gènes suppresseurs de tumeur 8

4.4 Voies de signalisation impliquées dans le cancer du sein 8

5 Types de la tumeur mammaire 11

5.1 Tumeur bénigne du sein 11

5.2 Tumeur maligne 12

5.3 Le cancer du sein métaplasique 13

6 Classification 14

6.1 Classification histologique de l'OMS 14

6.2 Classification TNM 15

Métastase 16

7 Types histologiques du cancer du sein 17

7.1 Adénocarcinomes in situ 17

7.1.1 Carcinome canalaire in situ(CCIS) 17

7.1.2 Cancer lobulaire in situ (CLIS) 19

7.2 Adénocarcinomes infiltrants 20

7.2.1 Carcinome canalaire infiltrant (CCI) 20

7.2.2 Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) 20

8 Facteurs du risque 21

.

8.1 Facteurs intrinsèques 21
8.2 Factures extrinsèques 26
9 Diagnostique 26
9.1 utils de diagnostique du cancer du sein 27
9.1.1 Diagnostique clinique 27
9.1.2 Diagnostique paraclinique 27
9.1.3 Anatomopathologie 29
9.1.4 Examen biologique 32
9.2 Bilan d'extension 32
10 Conséquences de cancer du sein 32
10.1 Inflammations au niveau des seins 32
10.2 Effets indésirables du traitement ..... **Error! Bookmark not defined.**
11 Traitement du cancer du sein 33
11.1 Chirurgie 34
11.1.1 Mammectomie radicale 34
11.2 Chimiothérapie 36
11.3 Hormonothérapie 37
11.4 Thérapie ciblée 38

Partie expérimentale II : Analyses biochimiques

1 Présentation générale (Adrar) 39
2 Infrastructures de santé hospitalières d'Adrar 40
2.1 Présentation du lieu du stage (Centre Anti-Cancer d'Adrar) 40
3 Stratégie du suivi 41
4 Échantillons 42
4.1 Critères de la sélection des patients 42
4.2 Collecte des données 42
5 Caractéristiques cliniques 44
5.1 Étude anatomopathologie 44
5.2 Étude immunohistochimique 46
5.3 Analyses Biochimiques 47
6 Résultats et interprétation 48
6.1 Résultats d'analyse du sang 48
6.1.1 Interprétation 48
6.2 Résultats des tests d'immunohistochimie 49

.

6.2.1 Interprétation 49
7 Discussion 50
Conclusion générale..... 51
Références Bibliographique
Annexes

.

Introduction

Lecancer du sein commence lorsque les cellules du tissu mammaire deviennent anormales et se divisentd'une manière incontrôlable,formant de nombreuses tumeurs soit bénignes, soit malignes.

Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes.

Selon les statistiques proclamées par l' (OMS O. , 2006), plus de 2.2 million de cas du cancer du sein ont été recensés en 2020, ce nombre devrait augmenter pour atteindre12 millions en 2030 à l'échelle mondiale et même le taux de mortalité est assez élevé (environ de 685 000 femmes sont mortes).

Lorsqu'une femme est cancéreuse, la tumeur peut se propager du site de sa première apparition aux tissus voisins, elle peut atteindre les vaisseaux et /ou la circulation sanguine,ce qui permettra au cancer de se propager à d'autres endroits plus éloignés du corps.

En Algérie,les femmes sont plus touchées par un cancer du sein que par d'autres types du cancer avec 8177 cas diagnostiqués en 2014 et 11847 cas,soit 24% des patients atteints par cancer en 2018(Elbasyoni.A, 2020).

A l'heure actuelle, on ne dispose pas des connaissances suffisantes sur les causes du cancer du sein, les médecins diagnostiquent le cancer et le classent morphologiquement à partir de l'analyse de certains critères : type histologique, taille de la tumeur, taux de prolifération cellulaire, éventuel envahissement ganglionnaire, analyse dela présence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et/ou progestérone), et la surexpression de la protéine HER2.

Ces paramètres permettent ensuite de déterminer le traitement le plus adapté pour les patients(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016)

Dans le cadre de la prévention, il est important d'identifier les mesures fiables en matière de réduction de la mortalité liée à cette maladie.

En effet, l'outil de prévention qui a fait jusqu'à présent preuve de son efficacité est le dépistage précoce dont, l'analysesanguine.

À l'inverse, si le cas est dépisté tardivement, il est fréquent que le traitement curatif ne soit plus possible(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

Revue Bibliographique

Cancer du Sein

I. Cancer du sein

1 Définition

Le cancer du sein est une tumeur maligne touchant la glande mammaire, il est dû à une croissance incontrôlée des cellules mammaires.

Il prend habituellement naissance dans les cellules épithéliales des conduits et non dans les alvéoles. Il peut se produire chez les hommes, mais il est très rare(Geneviève. u. et Hamdi. M, 2015).

Il existe différents types du cancer du sein selon les cellules à partir desquelles ils se développent(Nemroudi, 2018) .

Toute prolifération cellulaire n'est cependant pas maligne (potentiellement agressive) et certaines masses ou « boules » mammaires peuvent très bien correspondre à des tumeurs bénignes (terme dérivant de tuméfaction ou gonflement) telles les fréquents fibroadénomes et kystes. (Nemroudi, 2018).

2 Epidémiologie

2.1 Epidémiologie dans le monde

Plus de 2,2 millions de cas de cancer du sein ont été recensés en 2020, ce qui en fait le cancer le plus courant.

- Près d'une femme sur 12 développe un cancer du sein dans sa vie.
- Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes.
- La plupart des cas du cancer du sein et des décès sont recensés dans des pays à revenu faible ou intermédiaire
- Par exemple : en Algérie le cancer du sein est le plus courent fréquent chez les femmes mais, il touche aussi les hommes (Nemroudi, 2018).
- En Afrique subsaharienne, la moitié des femmes qui décèdent à cause du cancer du sein est moins de 50 ans.
- Le traitement du cancer du sein a connu de grandes avancées depuis 1980.
- Dans les pays à revenu élevé, le taux de mortalité par cancer du sein comparatif par âge a chuté de 40 % entre les années 1980 et 2020.

2.2 Epidémiologie en Algérie

Le cancer est devenu une véritable obsession de tous les systèmes de santé dans le monde, étant la 2ème cause principale de décès après les pathologies cardio-vasculaires, notant à l'occasion, les facteurs du risque, dont la pollution environnementale, le changement du mode de vie, ainsi que la sédentarité.

S'agissant de la situation épidémiologique du cancer dans notre pays, les dernières statistiques établies à cet effet ont révélé que le nombre de personnes atteintes du cancer avoisine cette année les 65 000 nouveaux cas.

Les cancers les plus répandues et plus localisés sont celui de colorectal qui vient en première position chez les hommes et en seconde position chez les femmes, tandis que le cancer du sein occupe désormais la première place chez les femmes selon le président de la société algérienne d'oncologie médicale ; le Professeur (Bouzid).

2.2.1 Epidémiologie à Adrar

Plus de 197 cas du cancer du sein ont été recensés dans les derniers 5 ans (2017 à 2021) avec incidence de 15,1 % pour 100000 habitants (**Voir figure n° :01**)(service épidemiologie hopital Ibn sina, 2022).

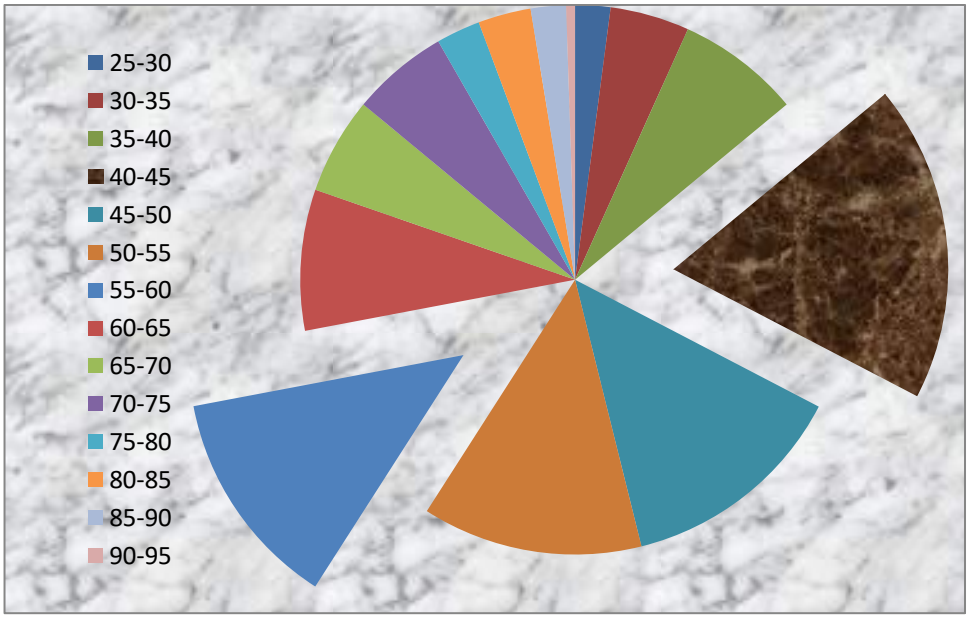


Figure 1 : Répartition du cancer du sein selon la tranches d'âge

3 Glande mammaire saine

3.1 Rappel anatomique et histologique

Le KS est un carcinome qui se développe anarchiquement au profit des tissus qui l'entoure, comprendre l'anatomie et la physiologie du sein normal est essentiel pour décrire les changements pathogéniques associés aux transformations malignes. (Benmoukhtar, 2021).

Le sein est un organe visible et palpable, innervé et richement vascularisé dont la fonction première est la production de lait maternel(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016)

Le sein est une glande exocrine qui se compose d'une masse, d'une aréole, d'un mamelon qui renferme la glande mammaire.

Cette glande exocrine d'origine ectodermique, sécrète du lait. La glande mammaire est nichée dans du tissu adipeux. Elle est formée de 15 à 20 lobes glandulaires qui contiennent des lobules. Chaque lobule contient des acini ou alvéoles.

L'alvéole ou l'acinus est une cavité à activité sécrétrice.

Chaque acinus se draine par un canal alvéolaire. Les acini et les canaux alvéolaires forment le lobule qui se draine par un canal lobulaire.

Plusieurs lobules réunis forment un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore ou lactifère.

Les lobes sont entourés de filets nerveux, de vaisseaux sanguins, de tissu conjonctif et de vaisseaux lymphatiques. La majorité des vaisseaux lymphatiques se jette dans les ganglions axillaires.

Dès les premières semaines de vie fœtale commence le développement anatomique de la glande et il suit les étapes hormonales de la vie de la femme (Nada. L. et Djaouida. A, 2019).

Le tissu mammaire peut être classé histologiquement en stroma ou épithélial/myoépithélial.

Les éléments du stroma comportent de la graisse, des éléments fibreux, des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques **(Figure 02).**

On distingue deux types de tissu fibreux collagène : le premier dense de siège inter-lobaire riche en collagène, pauvre en cellules et le second lâche intra-lobulaire et péri-canalaire pauvre en collagène et riche en éléments cellulaires et en acide hyaluronique(Nada. L. et Djaouida. A , 2019).

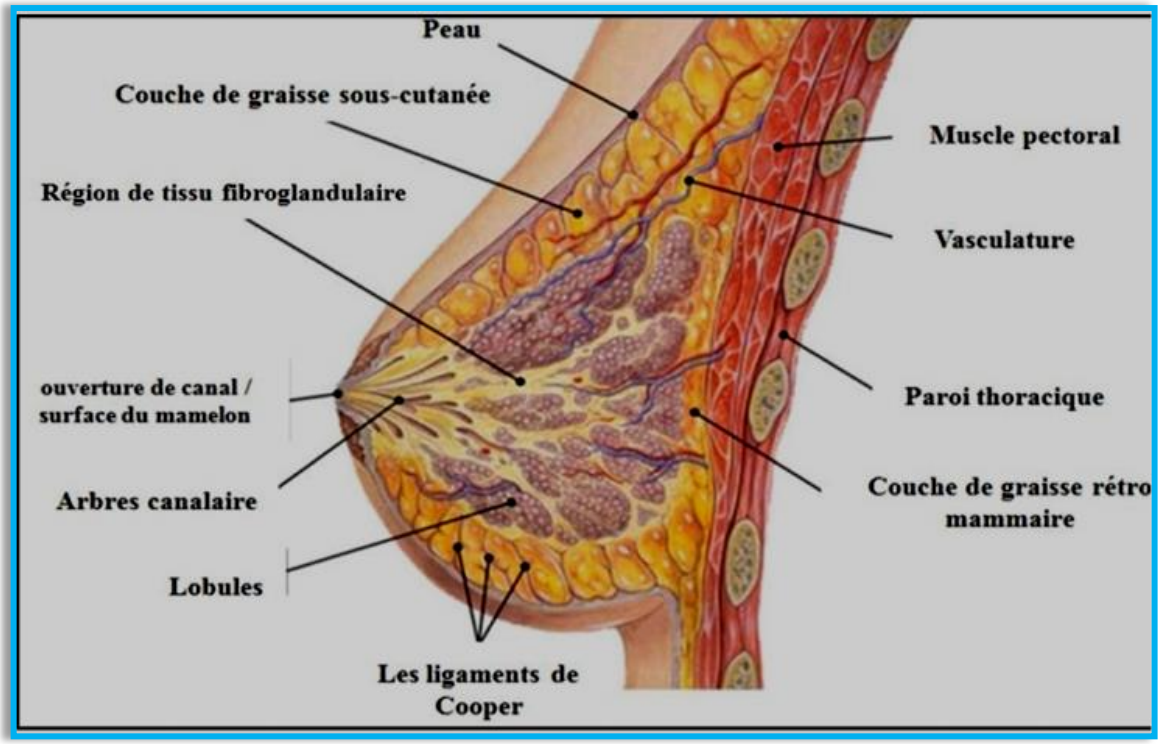


Figure 2 : Coupe anatomique sagittale du sein*(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016)***.**

4 Carcinogénèse mammaire et apoptose

La cancérogenèse se définit comme l'ensemble de phénomène ou d'événement qui conduisent à la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse et ceci sous l'influence de multiples facteurs cancérogènes.

La carcinogenèse est un processus lent ; comportant plusieurs étapes dont le respect de la chronologie est essentiel à la survenue du cancer.

Il est classique de distinguer dans la genèse d'un cancer le premier événement, l'initiation tumorale, et ultérieurement des étapes de progression et d'invasion(Shah D and Osipo C., 2016).

4.1 Mécanismecellulaire

C'est en 1997 que le terme de cellules souches cancéreuses (CSC) apparait pour la première fois.

Dans les tumeurs mammaires, les CSC proviendraient de mécanisme cellulaire : directement des cellules souches normales de l'épithélium qui seraient seules le siège des altérations génétiques tumorales.

Ainsi les caractéristiques de ces CSC seraient des cellules souches normales, auxquelles s'ajoutent d'autres propriétés acquises à la suite des altérations génétiques, comme la prolifération continue et l'autonomie vis-à-vis de la niche environnementale dans laquelle se développent les cellules souches(Shah. D., 2016; Shah D and Osipo C., 2016).

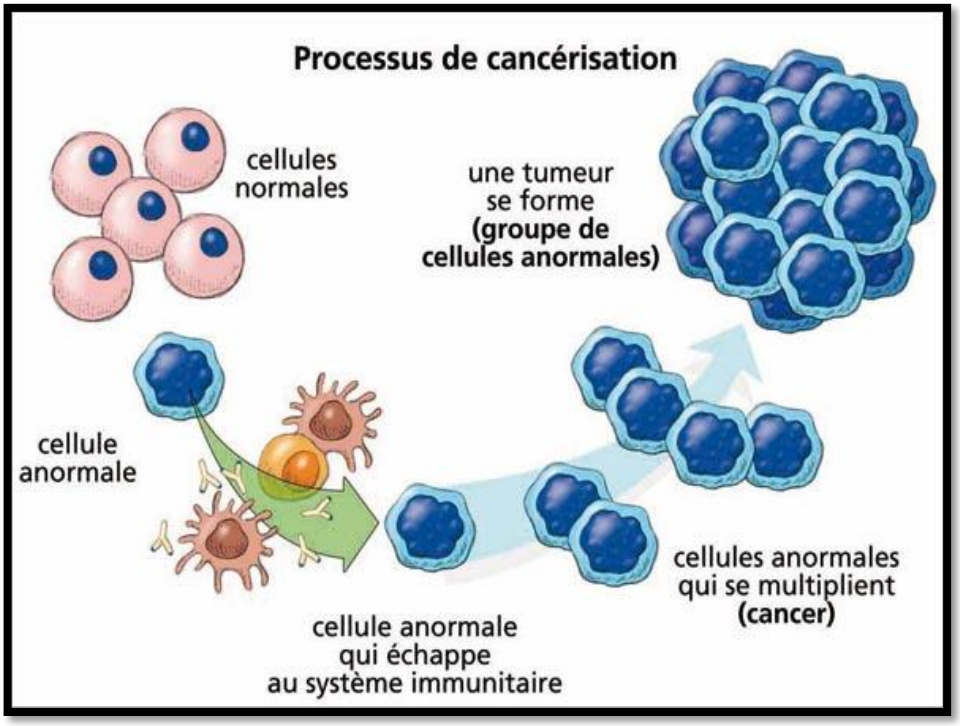


Figure 3 : étapes de carcinogenèse*(Vauzour, 2008)*

4.1.1 Symptômes

La palpation du sein doit faire partie de l'examen gynécologique annuel que doit faire pratiquer toute femme dès le début de l'activité sexuelle.

En raison de sa situation anatomique, le sein est facile à palper, surtout s'il est de volume moyen ou petit.

Dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par un nodule que l'on peut découvrir à partir de 1 cm de diamètre environ.

Nodule plus ou moins profond, dur, habituellement non douloureux. Mais toute anomalie récente doit également attirer l'attention :

- ✓ fossette ou une ride creusant la surface du sein.
- ✓ une un aspect de "peau d'orange.
- ✓ une déformation du mamelon le rétractant vers l'intérieur,
- ✓ un aspect eczémateux du mamelon, qui devient rouge, croûteux ou érodé.

- ✓ un écoulement du mamelon, surtout s'il est sanglant ou noirâtre

La constatation d'un de ces signes impose une consultation médicale sans retard.

Le médecin jugera des examens complémentaires nécessaires**.** (Bouchemella. N. et Filali. L., 2018)

4.2 Mécanismemoléculaire

La plupart des oncogènes sont des mutations de certains gènes normaux appelés proto-oncogènes. Les proto-oncogènes sont « bons » gènes qui contrôlent normalement quel type de cellule que c'est et combien de fois se divise.

Quand un proto-oncogène muté en un oncogène, il devient un gène « mauvais » qui peut devenir activé en permanence.

Lorsque cela se produit, la cellule se développe hors de contrôle, ce qui peut conduire au cancer.(Cynthia O., Paschal W. et Debu Tripathy. , 2004)

4.3 Inactivation des gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseur de tumeur sont des gènes normaux qui ralentissent la division cellulaire, réparent les erreurs de l'ADN, ou dire aux cellules quand elles meurent (un processus appelé apoptose ou mort cellulaire programmée).

Lorsque les gènes suppresseurs de tumeur ne fonctionnent pas correctement, les cellules peuvent se développer hors de contrôle, qui peut mener au cancer.(Roy, et al, 2012)

4.4 Voies de signalisation impliquées dans le cancer du sein

Voie*MAPK*

Premièrement, la voie de signalisation **MAPK** impliqué dans la croissance cellulaire, de la survie et différenciation.

Les êtres humains possèdent trois gènes RAS, H-, N- et KRAS, Les mutations RAS oncogènes font partie des altérations génétiques les plus fréquentes dans les tumeurs humaines.

Les cellules basales de CS sur-expriment N-RAS tandis que les cellules luminales sur-expriment H-RAS.

La surexpression de N-RAS active JAK2 qui induit à son tour l'expression d'un sous-ensemble de cytokines et de chimiokines pour stimuler l'activité de la tumorigenèse***(Nada. L. et Djaouida. A, 2019)*.**

La voie **JAK/STAT** joue un rôle important dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose des cellules épithéliales du sein.

Les récepteurs de cytokines et le récepteur de la prolactine ainsi que **Src** active la protéine **JAK**. Cette dernière, phosphoryle les **STAT** en formant des homo-dimères ainsi que des hétéro-dimères qui se transloquent vers le noyau et activent leurs cibles. (Marotta LL., et al, 2011).

STAT5 et **STAT3** sont impliqué dans le développement des glandes mammaires et la tumorigenèse(Nada. L. et Djaouida. A, 2019).

La **voie** de signalisation **Wnt** comprenant deux voies de signalisation intracellulaires différentes : la voie dépendante de la β-caténine et la voie indépendante de la β-caténine. (Nusse, R. and Clevers, H., 2017)**.**

Elle régule le développement embryonnaire et l'homéostasie de l'adulte, et sa dysrégulation a été impliquée dans certain nombre de cancers humains tels que le **CS**. (Nada. L. et Djaouida. A, 2019)**.**

La **voie** dépendante de **β-caténine** induite par la liaison du ligand **Wnt** au récepteur Frizzled et à d'autres corécepteurs.

Cette interaction entraîne la déstabilisation du complexe de destruction qui aboutit à la stabilisation de β-caténine pour être transloquée vers le noyau. (Nada. L. et Djaouida. A, 2019).

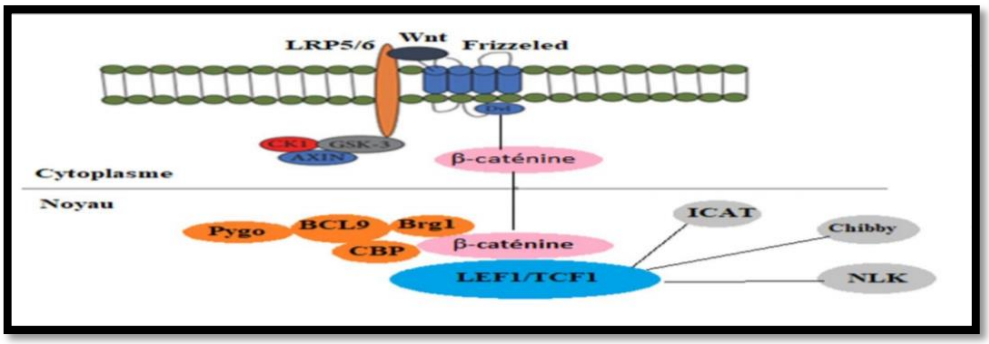


Figure4: Cascade de signalisation Wnt/B-catenine canonique*(Nada. L. et Djaouida. A, 2019)***.**

La signalisation de **Notch** est impliquée dans la régulation de la prolifération et de la mort cellulaire.

L'interaction des ligands initie un clivage protéolytique des récepteurs de **Notch** et la libération du domaine intracellulaire qui à son tour se transloquée dans le noyau et régule l'expression génique.

En outre l'hypoxie est associée à une instabilité génétique et à une chimiorésistance.

L'évolution de CS est déclenchée par les facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF).

En présence d'oxygène, la sous-unité **HIF**-1α est hydroxylé au niveau de résidus de proline puis ubiquitinéet dégradé par le protéasome.(Nada. L. et Djaouida. A, 2019)

L'activation des récepteurs **EGFR** induit la phosphorylation des RE. La liaison de l'œstrogène naturel (E2) favorise la dissociation de RE des protéines chaperons et celui devient actif (**figure05**) Cette activation provoque la dimérisation et la translocation du dimère RE vers le noyau.(Nada. L. et Djaouida. A, 2019)**.**

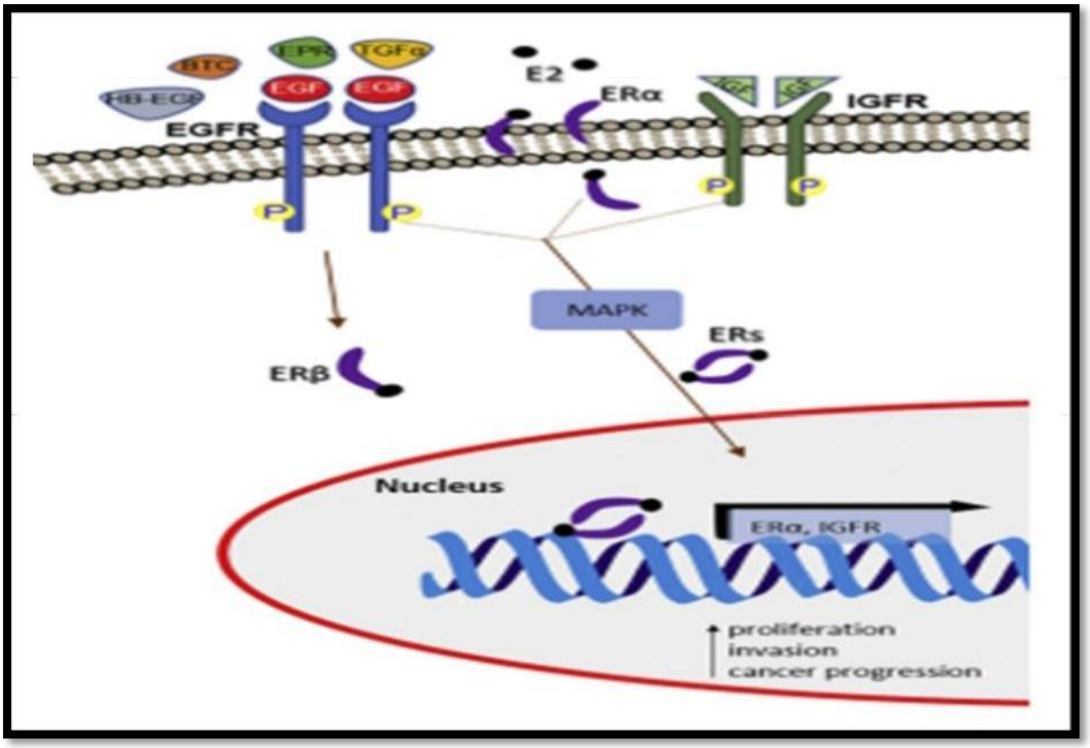


Figure 5 : Cascade de signalisation EGFR*(Nada. L. et Djaouida. A, 2019)****.***

5 Types de tumeur mammaire

Il existe deux grands types de cancer du sein :

5.1 Tumeur bénigne du sein

Est une masse non cancéreuse, c'est-à-dire dénuée de potentiel métastatique et du fait destinée à rester localisée.(SCC, 2014).

Les tumeurs bénignes se développent localement et restent cantonnées au tissu dans lequel elles ont pris naissance. Leur croissance est lente.

Toutefois, elles peuvent atteindre un volume et un poids importants, elles ne récidivent pas après ablation chirurgicale,à condition que l'exérèse soit complète.

Cette tumeur ne menace pas les organes vitaux de l'organisme. Ses conséquences sont essentiellement esthétiques et/ou douloureuses. (Bouchemella. N. et Filali. L., 2018).

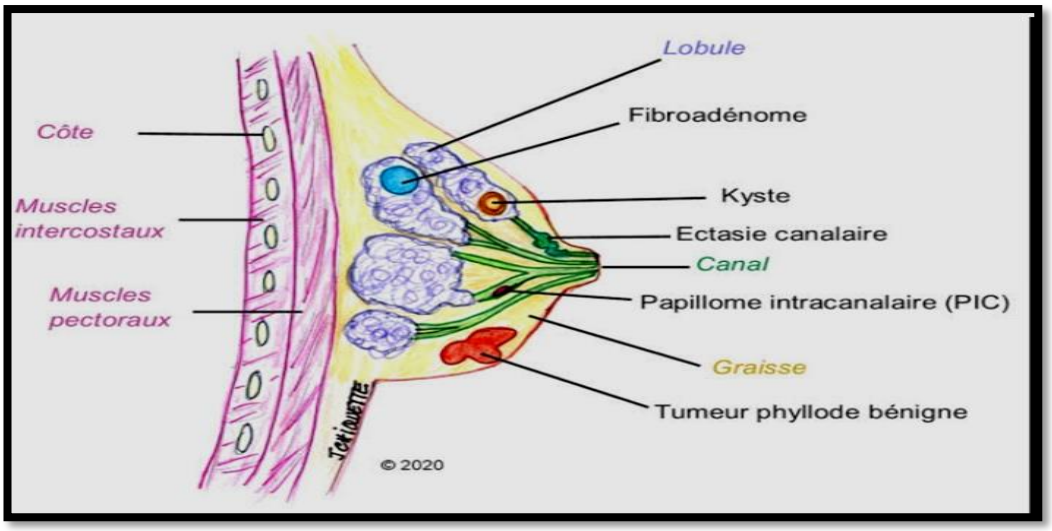


Figure6: Différents nodules bénignes*(Programme Québécois de dépistage du CS, 2020)*

A. Fibroadénome : est fait de tissus conjonctifs et glandulaires.

- **Fibroadénome simple :**est le type le plus couant.il est fait de un seul type de tissu.
- **Fibroadénome complexe :** est fait de différents tissus, dont de kystes, de calcifications.

B. Papillome intracanalaire

Le papillome intracanalaire est une tumeur semblable à une verrue qui se forme dans forme dans les canaux mammaires.(papillon intracanalaire, 2020)

C. Tumeur phyllode

La tumeur phyllode peut aussi être appelée cystosarcomephyllode, elle prend naissance dans les tissus conjonctifs ou glandulaires du sein.(S.C.S, 2014)

Figure7: Tumeur phyllode bénigne*(Programme Québécois de dépistageur du CS, 2020)*

5.2 Tumeurmaligne

C'est une tumeur mâle délimitée et non-encapsulé, plus de 95% des tumeurs malignes sont des adénocarcinomes issue en détriment de l'épithélium glandulaire à partir des cellules canalaire ou lobulaire(Bouchemella. N. et Filali. L., 2018).

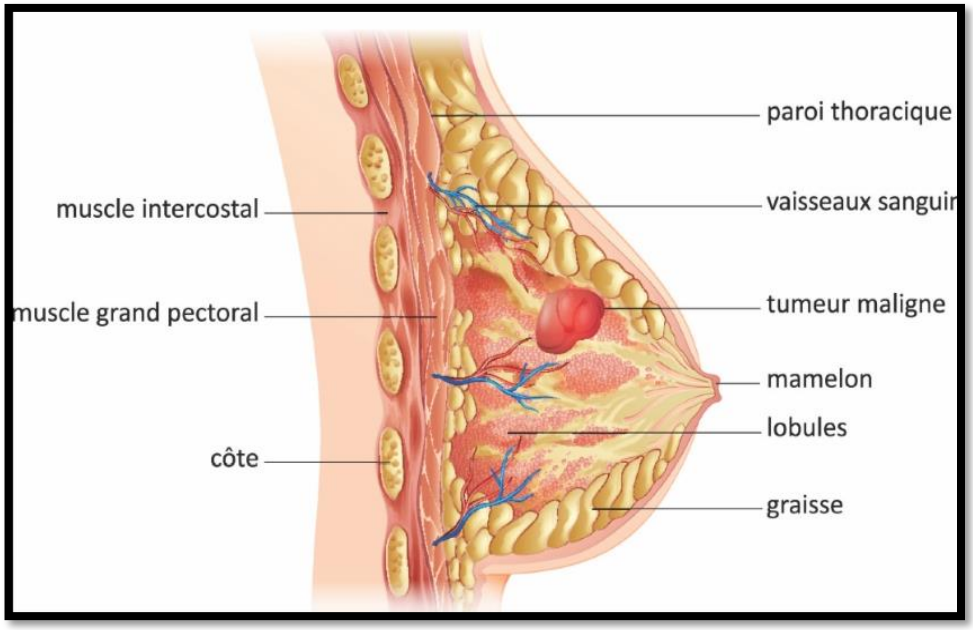


Figure8: Coupe transversale du sein montrant la tumeur maligne*(Lilly, 2021).*

Il existe différent type du cancermalin:

- ✓ **Angiosarcomesmammaire** :sont rares mais le sein représente l'une des localisations préférentielles des sarcomes vasculaires.
  Les fentes vasculaires sont bordées par un endothélium anormal.
  Les cellules se disposent en une seule couche ou bien forment des touffes et des projections papillaires dans la lumière vasculaire.(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019)**.**

- ✓ **Les lymphomes malins non hodgkinien :** survient à tout âge, généralement unilatéral.
  Les différents types histologiques du lymphome peuvent être rencontrés, toutefois plusieurs séries rapportent une prédominance des variétés à grandes cellules ou de malignité intermédiaire.
  Le pronostic est lié aux types histologiques et aux stades anatomiques.(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019)

5.3 Cancer du sein métaplasique

Le cancer du sein métaplasique compte ou moins de 1% de tous les cas de cancer du sein, tend à survenir chez les femmes plus âgées (autour des soixantaines), et présente une plus forte incidence chez les femmes de race noire**.**(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019)**.**

6 Classification

6.1 Classification histologique de l'OMS 2012

Tableau n° 01: Tumeurs épithéliales infiltrantes et non infiltrantes(OMS, 2012)

Tumeur épithéliales non infiltrantes	Tumeurs épithéliales infiltrantes
Carcinome canalaire in situ (ou intracanalaire) CCIS **Néoplasie lobulaire** ○ **Carcinome lobulaire in-situ** ○ **Carcinome lobulaire in-situ pléomorphe** ○ **Hyperplasie lobulaire atypique**	Carcinome infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS) Carcinome lobulaire infiltrant Carcinome tubuleux Carcinome cribriforme Carcinome mucineux Carcinome avec des aspects médullaire Carcinome à différentiation apocrine Carcinome à cellules en bague à chaton. Carcinome micro-papillaire infiltrant Carcinome métaplasique de type non spécifique Types rares Carcinome avec aspects neuroendocrines Carcinome sécrétoire Carcinome papillaire infiltrant Carcinome à cellules acineuses Carcinome mucoépidermoide Carcinome polymorphe Carcinome oncocytique Carcinome à cellules riches en lipides. Carcinome à cellules claires riches en glycogène. Carcinome à cellules sébacées Tumeurs type glandes salivaires

6.2 Classification TNM du cancer du sein, (7ème édition 2010)

Cette classification est basée sur le principe de l'extension anatomique déterminé par la clinique et l'histopathologie (**Tableau 2, Sous forme d'image**).

A la base du système T (tumor-tumeur), N (nodes-ganglions), M (metastasis-métastases) il y a l'idée de coder l'extension locale, régionale et générale.

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post chirurgical noté.(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

Tableau 1: classification TNM 2010 ,7 ème version

Tumeur primaire T	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable : – Tis : carcinome *in situ* – Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ* – Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ* – Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous–jacente *Nota :* la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1 Mic	Micro–invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension – T1a : 1 mm < tumeur 5 mm dans sa plus grande dimension – T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1cm dans sa plus grande dimension – T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) : – T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral – T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein – T4c : T4a + T4b – T4d : cancer inflammatoire
Ganglions régionaux pN Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidemment).
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées – N0 (i–) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC) – N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire) – N0 (mol–) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction)* – N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique – N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires – N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique – N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire – N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm – N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux – N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires – N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique – N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
Métastases à distance M MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

6.2.1 Métastase

Les métastases correspondent à des cellules cancéreuses qui se trouvent en dehors de leur organe d'origine" définit en préambule le Dr Paul. C, médecin oncologue à l'Institut Curie.

«*Plus précisément, une cellule cancéreuse peut grandir, se diviser et se répandre dans les tissus ou les structures qui l'entourent, mais aussi se propager à une autre partie du corps en circulant dans le système lymphatique ou la circulation sanguine.*

Toutefois, peu importe où il est situé, le cancer est toujours défini par son tissu d'origine, autrement dit, son point de départ.

Ainsi, un cancer du sein qui a envoyé des métastases au cerveau ne sera pas un cancer du cerveau, mais un cancer du sein métastatique».(Médecins généralistes, 2021)

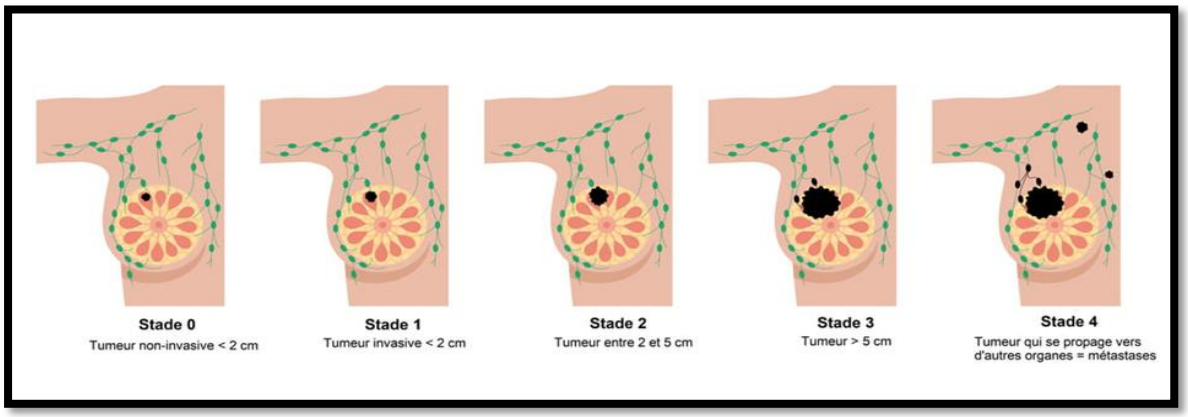


Figure 9: Stades d'un cancer du sein : de la tumeur non invasive aux métastases

7 Types histologiques du cancer du sein

7.1 Adénocarcinomes in situ

Lorsque les cellules cancéreuses se trouvent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans que la tumeur ait franchi la membrane basale qui les entoure et donc sans qu'elle ait infiltré le tissu voisin, on parle de cancer ou carcinome in situ. (Roy, et al, 2012).

7.1.1 Carcinome canalaire in situ(CCIS)

Ce type de tumeur atteint les canaux lactifères du sein, c'est-à-dire les canaux qui transportent le lait depuis les glandes mammaires jusqu' au mamelon.

C'est le plus fréquent, il est en augmentation avec le dépistage avec mammographie, huit à neuf cancers in-situ sur dix sont des cancers canalaire in situ. (Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

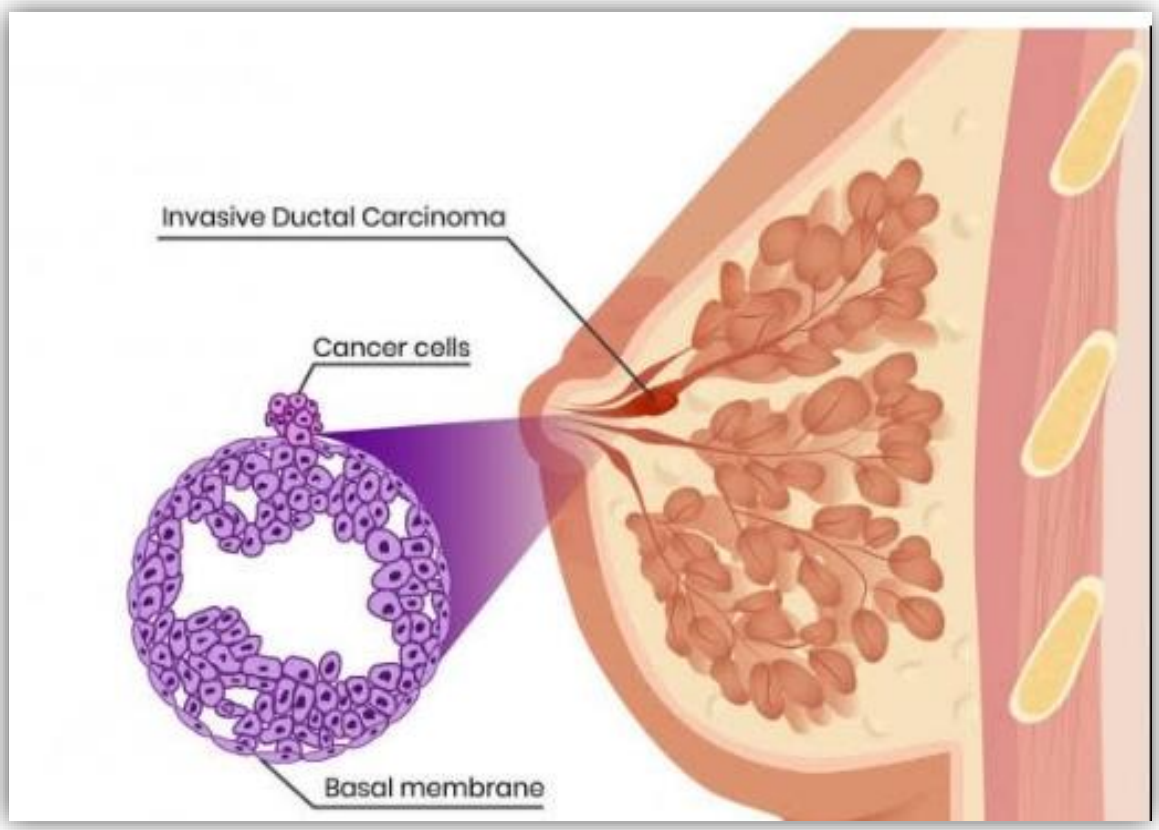


Figure10: carcinome canalaire

a) La maladie de Paget

Est un adénocarcinome du sein, c'est un cancer canalaire in situ de haut grade qui prend naissance dans les canaux galactophores.

Elle peut alors se propager à l'aréole ou au tissu du sein plus profond.

Une croûte se forme au niveau du mamelon et de l'aréole, ces derniers deviennent rouges (comme pour un eczéma) et la peau se met à peler pouvant entraîner des lésions cutanées.(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

Figure11: Maladie de paget du sein*(Lilly, 2021)*

7.1.2 Cancer lobulaire in situ ou néoplasie lobulaire in situ (CLIS)

Des cellules anormales vont se développer dans les glandes mammaires qui produisent le lait dans le sein, il ne s'agit pas d'une tumeur, mais ce type d'altération augmente les risques de développer un cancer par la suit. (pactonco, 2019)

C'est le type le plus courant du cancer du sein non infiltrant .les cellules cancéreuses ne sont présentes que dans le revêtement du canal mammaire.

Elles ne se sont pas propagées hors du canal jusqu' aux tissus mammaires voisins ou à d'autres organes(Geneviève. u. et Hamdi. M, 2015).

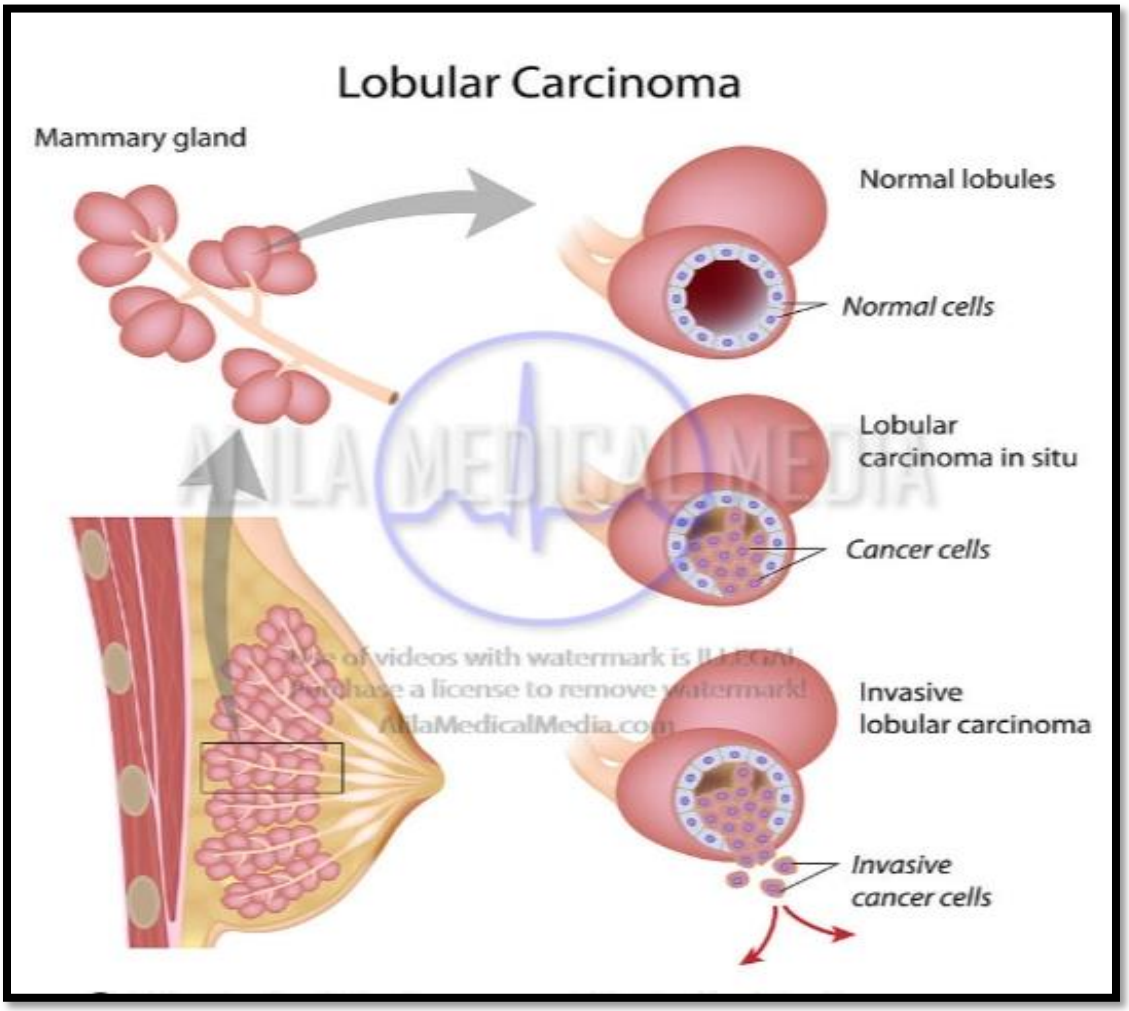


Figure12: Carcinome lobulaire*(Lilly, 2021)*

7.2 Adénocarcinomesinfiltrants

7.2.1 Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Comme le CCIS, ce type de tumeur atteint les canaux lactifères mais il est plus invasif, c'est-à-dire que cancer du sein le plus commun(pactonco, 2019).

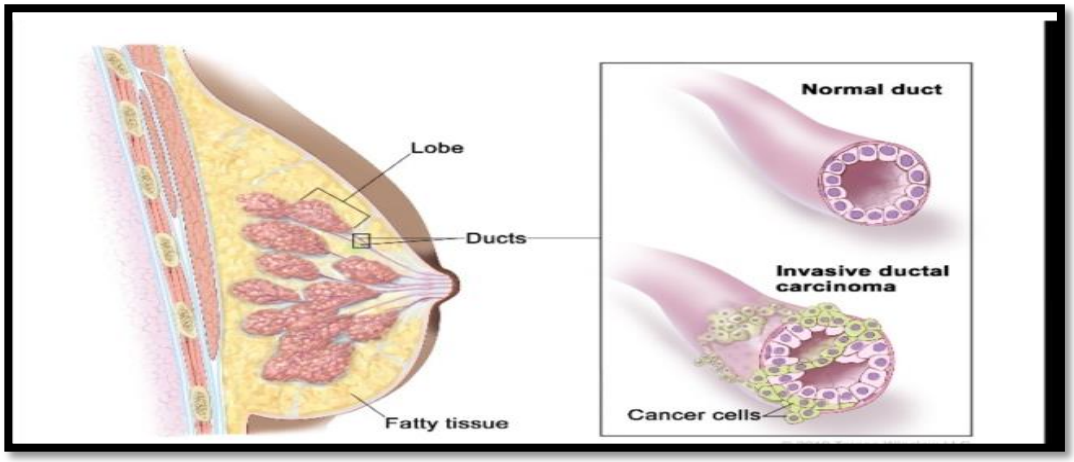


Figure*13*: Cancer canalaire infiltrant

7.2.2 . Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Ce type de cancer est plus rare, il débute dans les glandes mammaires puis se propage aux autres tissus du sein(pactonco, 2019).

Il représente 0.8 à 2% des cancers, et se caractérisent par la prolifération des cellules de petites tailles au niveau des canalicules intra-lobulaire et peuvent être accompagnés par des altérations épithéliales extra-lobulaires.(Benmoukhtar, 2021)

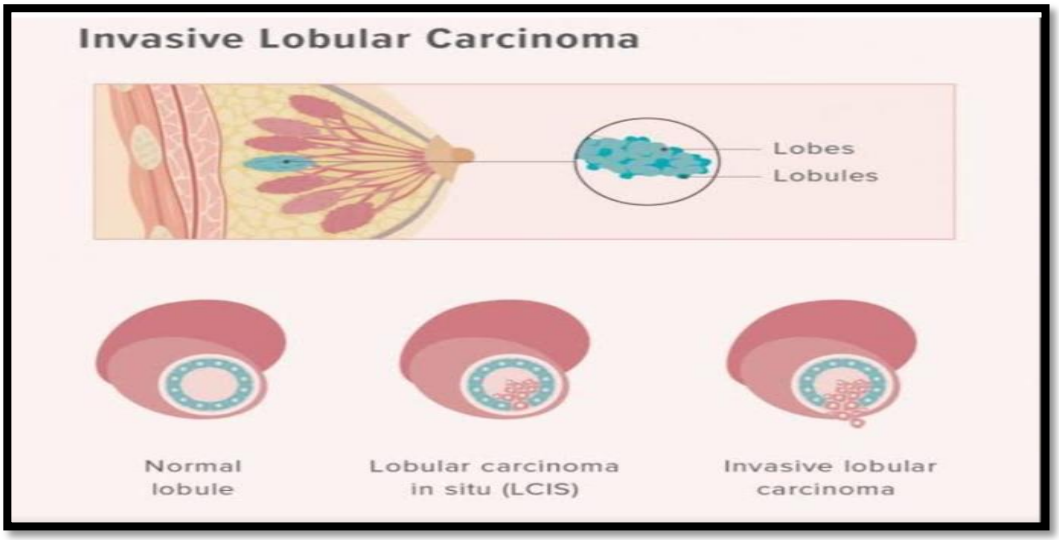


Figure14: Cancer lobulaire infiltrant*(Lilly, 2021)*

8 Facteurs du risques

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle.

Aujourd'hui, on connaît un certain nombre de facteurs de risque mais il existe encore des incertitudes au degré de leurs implications.

Ainsi une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer, inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte de ce cancer.

Les facteurs du risque du cancer du sein sont classés habituellement en facteurs intrinsèques, et extrinsèques, liés à l'environnement et mode de vie(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

8.1 Facteursintrinsèques

A. Sexe

Le fait d'être une femme augmente considérablement le risque de survenu du cancer du sein. En effet, moins 1% des cancers du sein concerne les hommes.

Il est dû au fait que les femmes développent une glande mammaire et sont plus exposées aux hormones(notamment aux œstrogènes) que les hommes(Frédérique Penault-llorca., Dr Marc Spielmann. et Dr Marie-Ange Mouret-Reynier, 2019).

B. Age et race

Selon plusieurs chercheurs Nkondjock, Ghadirian en 2005 et Sun en 2017 **:** "plus la femme avance dans l'âge, plus le risque d'avoir un cancer du sein est élevé".

L'étude de Kaminska et al. 2015a montré que deux tiers de ces cancers surviennent effectivement après 50 ans. Cependant, les femmes de race noire sont plussusceptibles de développer un cancer du sein que les femmes asiatiques ou de race blanche. (Elbasyoni.A, 2020)

C. Densité mammaire

Le risque du cancer du sein augmente de 4 à 6 fois en cas de densité mammaire élevée. En effet, ce type des femmes présentent plus de cellules stomateset épithéliales et moins d'adipocytes(Elbasyoni.A, 2020).

D. Facteurs hormonaux et reproductifs

- **Ménarchie**

La survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein.

Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires.

Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers.

Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leur menstruation précocement(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

- **Ménopause**

D'une manière générale, les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans environ présentent un risque accru de cancer du sein par rapport à celles dont les menstruations cessent précocement.

Le risque augmente d'environ 3% pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

- **Grossesse et parité**

Généralement, les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares.

La multiparité a un effet protecteur sur le risque de cancer du sein sporadique et cet effet semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchement.

La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium.

Les changements amorcés au cours de la première grossesse en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures et le

développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation.(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

- **Allaitement maternel**

L'effet de l'allaitement sur le risque du cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible.

Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité.

L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées.

D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein.

Le mécanisme par lequel l'allaitement diminue le risque du cancer du sein semble résultat des changements hormonaux endogènes.

La lactation entraine la diminution du niveau d'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme.

La lactation réprimerait ainsi l'apparition et le développement des cancers du sein.

Les femmes porteuses d'une mutation qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins douze mois présentent un risque réduit de 45%, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. (Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

E. Facteurs génétiques

Dans certains cas, le cancer du sein héréditaire est lié à une mutation d'un ou les deux allèles d'un gène.

Cette mutation est présente dans les cellules germinales des parents et se transmet sur un mode autosomique dominant(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016)

- ✓ **Les gènes de forte pénétrance**

Les gènes **BRCA1** et **BRCA2** (Breast cancer 1) et (Breast cancer 2): ont été découverts en 1994 et 1995, ils sont localisés sur le chromosome 17 (locus 17q21) et chromosome 13 (locus13ql2-13) respectivement.

Ces gènes codent pour des protéines impliquées physiologiquement dans la réparation des lésions de l'ADN.

Les études épidémiologiques indiquent qu'une femme porteuse d'une mutation de BRCA1 présente un risque du cancer du sein au cours de sa vie de 80 % et pour le gène BRCA2 le risque est de50à85%(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016)**.**

Le gène P53localisé sur le chromosome 17p13.1 et le code pour une phosphoprotéine nucléaire de 53kd qui joue un rôle régulateur négatif dans la croissance et la prolifération cellulaire.

Le gène **P53** est impliqué dans environ 25 à 30 % des cas de cancers du sein à un jeune âge, en moyenne vers 36 an**s**(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016) et(Cynthia O., Paschal W. et Debu Tripathy. , 2004)**.**

Le gène PTENcode une protéine suppresseur de tumeur, une phosphatase à double spécificité (tyrosine et sérine/thréonine) impliquée dans la régulation de la croissance en exerçant une régulation négative de la voie de signalisation de PI3K/AKT.

PTEN jouerait aussi un rôle important dans l'inhibition de la migration cellulaire et dans l'inhibition des cyclines(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016)**.**

Le gène CDH1 (Cadherin 1) code pour l'E-Cadherines qui est des protéines impliquées dans l'adhésion cellule-cellule dépendante du calcium.

La fonction de la cadhérine E est essentielle dans le maintien d'un épithélium polarisé et différencié au cours du développement. Cette protéine joue un rôle important dans la transmission des signaux, la différenciation, l'expression génique(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

- ✓ **Les gènes à pénétrance modérée**

Le gène ATM est localisé sur le chromosome 11q22.23.

Ses rôles sont divers : il participe au contrôle du cycle cellulaire (G1 et G2), la réparation des cassures double brins et la recombinaison au cours de la méiose.(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

CHEK2 (Checkpoint kinase 2)un suppresseur de tumeur, code une protéine sérine/ thréonine kinase qui joue un rôle clé dans la transmission de signaux intracellulaires suite à son activation par phosphorylation par ATM.

Une fois activée, CHEK2 phosphoryle à son tour p53 etBRCA1 pour le contrôle du cycle cellulaire(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

Le gène RB : ce gène situé sur la région 13q14 ; semble altéré dans 15 à 30 % des cancers du sein (délétions et mutations).

Le gène RB code pour une protéine dont l'état de phosphorylation détermine une liaison à des facteurs transcriptionnels modulant l'activation de plusieurs gènes intervenant dans la réplication de l'ADN.

(Knappskoga.S; Bergea.E. et Chrisanthara.R, 2015).

F. Facteurs de risque familiaux

Une femme ayant une parente au premier degré ayant été diagnostiquée d'un cancer du sein présente un risque deux fois plus élevé.

De tel regroupement des cas du cancer du sein à l'intérieur d'une même famille met en évidence le partage de facteurs de risque liés au mode de vie sans transmission héréditaires, donc il s'agit d'un cancer du sein familial.

(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

G. Pathologies mammaires bénignes

Certaines pathologies mammaires bénignes peuvent être considérées comme un risque de survenue d'un cancer du sein, on note l'hyperplasie canalaire ou lobulaire, lésions sclérosantes (adénosesclérosante, nodule d'Aschoff), papillome, métaplasie cylindrique, toutes nécessitent une surveillance particulière.

(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

8.2 Factures extrinsèques

A. Traitement hormonal substitutif

Pour régler le problème de la diminution des hormones ovariennes circulantes, un TSH sera nécessaire. Seulement, ce dernier augmente le risque d'avoir un cancer du sein chez les femmes qui l'utilisent de 26% à 35%, sachant que ce risque est étroitement lié à la durée d'utilisation et se diminue dès l'arrêt du traitement(Nemroudi, 2018).

B. Alimentation et le mode de vie

L'alimentation et le mode de vie semblent jouer un rôle non négligeable dans l'apparition du cancer du sein. En effet, diverses études ont démontré une association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein chez la femme qui se traduisant par une augmentation du risque de 7 à 10% pour une consommation quotidienne de trois verres d'alcool.

De même, une alimentation riche en graisses ainsi que l'obésité chez les femmes ménopausées représentent des facteurs de risque, en partie du fait de l'augmentation des taux sériques d'œstrogènes dans ces conditions.

A l'inverse, il a été montré qu'une activité physique régulière présentait des propriétés protectrices(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

C. Exposition aux radiations ionisantes

Cela concerne certains types de radiothérapies, notamment celle effectuée dans le cadre du traitement de la maladie de Hodgkin.

Le rôle néfaste des radiations semble important lorsque l'irradiation est effectuée dans l'enfance et l'adolescence(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

9 Diagnostique

Les mesures de dépistage permettent de déceler un cancer à un stade précoce.

La mammographie est la principale méthode pour détecter un cancer du sein avant même qu'il ne se manifeste par des symptômes.

Le recours aux autres techniques d'imagerie ajoute d'autres informations concernant le type et la taille de la tumeur et seul l'examenhistologique des tissus par une biopsie confirme le diagnostic(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

9.1 Outils de diagnostique du cancer du sein

9.1.1 Diagnostique clinique

L'examen clinique permettant de définir un stade pré-thérapeutique

- ✓ **Palpation:** la palpation est effectuée par les doigts tendus bien regroupés, la main à plat refoulant la glande mammaire contre le grill costal (Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).
- ✓ **Examen des mamelons :** rechercher un écoulement mamelonnaire provoqué dont il faut apprécier l'aspect (sanglant, séreux, lactescent), uni ou bilatéral, uni ou pluri artificielle(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

9.1.2 Diagnostique paraclinique

9.1.2.1 *La mammographie*

Une mammographie (ou mastographie) est un examen radiologique du/ou des seins. Il permet d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X et de détecter ainsi certaines anomalies.

Une mammographie est pratiquée dans deux circonstances dans le cadre d'un dépistage ou d'un diagnostique(Bouchemella. N. et Filali. L., 2018).

A. Mammographie numérique

- **Écrans radio luminescents à mémoire (ERLM) :** il s'agit d'une technique de numérisation directe mais de lecture différée. Ses faibles performances en mammographie, ne permettaient pas une bonne détectabilité et une analyse satisfaisante des micros calcifications.

  Elle a d'ailleurs été supprimée de la nomenclature générale des actes professionnels dans toutes ses indications mammaires, sauf la surveillance des prothèses(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

Figure15: Appareil de mammographie numérique(abboud.I, 2019).

- **Mammographie numérique plein champ :**à l'inverse des ERLM, il s'agit de la véritable déclinaison spécifique de la technologie numérique, dédiée exclusivement à la mammographie.

  Ce système possède un détecteur plein champ unique mesurant 19 × 23 cm.

  La taille du pixel de 87 µm interpolés à 100 µm. Chaque pixel du détecteur est constitué d'une photodiode en silicone amorphe, couplée à un transistor(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019)**.**

Figure*16*: Appareil de mammographie numérique plein champ*(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019)***.**

9.1.2.2 *Échographie*

Est complémentaire, mais ne peut jamais remplacer la mammographie. Elle peut aider à localiser l'anomalie pour faciliter un prélèvement, ou à reconnaître un kyste liquidien.

Lorsqu'il s'agit d'un kyste, une ponction à l'aiguille fine peut permettre d'en vider le contenu et assurer ainsi sa régression. Il s'agit d'un geste simple, non douloureux, ne nécessitant pas d'anesthésie locale.

Si le nodule perçu est solide, l'aiguille peut ramener des cellules qui seront examinées au microscope. Il s'agit d'un cytodiagnostique(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019)**.**

Figure17:Echographiemammaire*(Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019)***.**

9.1.3 Anatomopathologie

Il est recommandé de faire ce dernier par micro ou macro-biopsies percutanées.

La ponction cytologique sous échographie peut être faite pour des lésionspalpables et/ou suspectes à l'échographie.

En cas d'image mammographique ACR 4 ou 5, la biopsie est systématique.

L'examen immunohistochimique a pour objet de préciser le statut des récepteurs hormonaux (le pourcentage de cellules positives reflétant la sensibilité des cellules à l'hormonothérapie) et d'évaluer la surexpression de la protéine **HER2**(récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain**)** (Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019)**.**

9.1.3.1 *Récepteur hormonaux*

Ce sont des molécules protéiques qui permettent à la cellule de détecter la présence d'hormones amenés à leur contact. Elles sont localisées au niveau :

A- membranaire (hormone polypeptidique).

B- nucléaire (hormone stéroïde).

Ils sont considérés comme une cible d'hormonothérapie. .

A- Récepteurs intracellulaires des hormones stéroïdiennes

La mesure des récepteurs des œstrogènes et des récepteurs de la progestérone à l'intérieur des cellules cancéreuses fait partie des analyses courantes lorsqu'un cancer est trouvé lors d'une biopsie.

Cette mesure est donnée en pourcentage, plus le pourcentage est élevé, ce qui signifie qu'il y a plus de récepteurs hormonaux (RH) dans les cellules, plus le traitement hormonal sera efficace.

On retrouve des récepteurs d'œstrogènes et des récepteurs de la progestérone dans la majorité des cancers infiltrants.

La présence ou l'absence de ces récepteurs influence le traitement du cancer du sein.

Les cellules dépourvues de récepteurs hormonaux ne seront pas sensibles à l'action de la thérapie hormonale du cancer du sein, soit le tamoxifène ou les anti-aromatases.(Eloise, 2020).

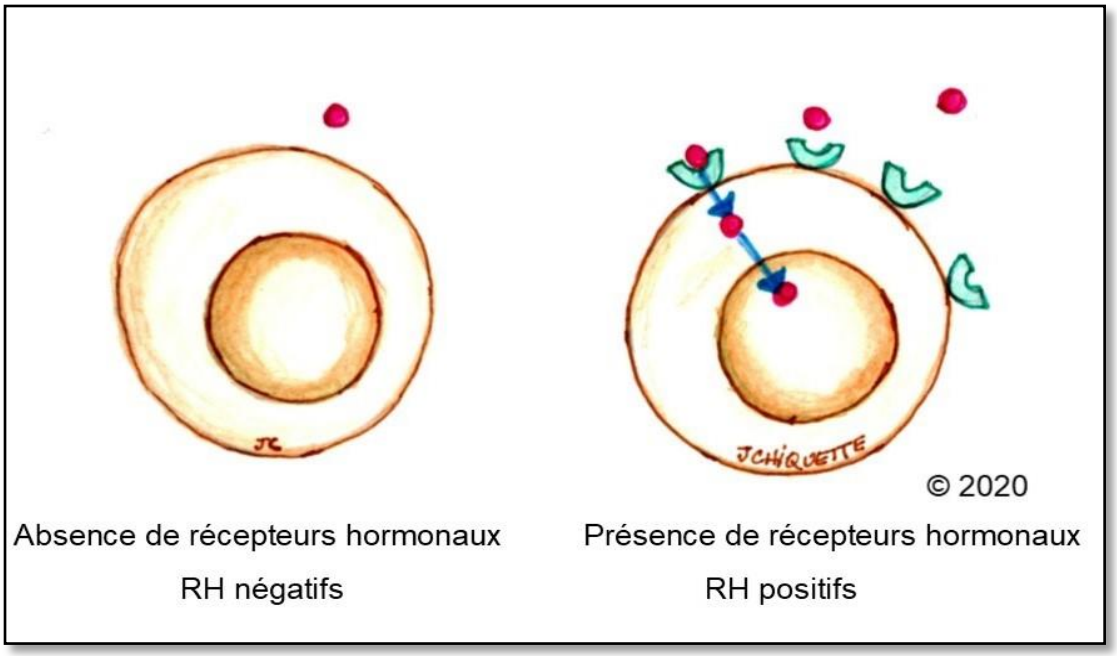


Figure18: Récepteurs hormonaux.*(Eloise, 2020).*

A.1. Les récepteurs aux œstrogènes (ERs)

L'effet des œstrogènes est médité par les récepteurs aux œstrogènes (RE), qui sont des protéines nucléaires de 66 kDa. Cependant les RE ne sont retrouvés que sur 6 à 7% des cellules épithéliales du sein normal, varie en fonction du cycle menstruel.

Il existe deux récepteurs ; récepteurs ERα qui ont été découvert en 1958 par Elwood Jensen, leur gène est situé sur le chromosome 6. L'autre récepteur aux œstrogènes a été identifié en 1996 (ERβ).

Les deux récepteurs ont une grande homologie d'identité.

L'action des œstrogènes se fait donc à la fois de manière directe par l'action sur les cellules épithéliales et indirecte par l'action sur les cellules mésenchymateuses qui sécrètent des facteurs de croissance. L'EGF et le TGF-α, agissent via le récepteur EGFR, sont des régulateurs de la prolifération et de la différenciation normale de l'épithélium mammaire, en revanche, le TGF-β est un facteur inhibiteur de la croissance cellulaire.(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016)

A.2. Récepteurs aux progestérones (PRs)

Le récepteur de progestérone a été décrit pour la première fois dans l'utérus en 1970.

Plusieurs isoformes de RP ont été décrites chez l'homme, les deux principales étant RPA et RPB. Ces deux types sont codés par le même gène situé sur le chromosome 11, cependant ce gène utilise deux promoteurs alternatifs distincts aboutissant à la synthèse de deux ARNm différents.

Le mode d'action (voie de signalisation) de la progestérone met en jeu des mécanismes génomiques sur l'élément de réponse à la progestérone (ERP) et non génomiques où la progestérone favorise la voie des facteurs de croissance en stimulant la production des R-EGF.(Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016)

A.3. *Récepteurs transmembranaires de la famille HER*

Ils représentent une famille qui comprend quatre membres dénommés : EGFR ou HER1, Erb2 ou HER2, Erb3 ou HER3 et Erb4 ou HER4.

Le récepteur HER2 (HumenEpidermalgrowth factor receptor 2) est aussi appelé Erb-B2.

Dans les tissus mammaires sains, on compte environ 20 000 récepteurs HER2 par cellule. (Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

9.1.4 Examen biologique

a) Dosage sérique des marqueurs

Le dosage sérique de CA15.3 et CEA permet l'évaluation des taux sanguins de certains marqueurs dans la circulation.

Ce dosage est utilisé pour des fins de diagnostic ou dans le suivi des patients (Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

b) Cellules tumorales circulantes

Un effort majeur est apporté de nos jours à l'identification des nouveaux biomarqueurs.

Dans ce contexte, l'existence de cellules tumorales circulantes (CTC) dans le sang de certaines patientes atteintes d'un cancer du sein a fait émerger de nouvelles perspectives qui permet de suspecter la présence de métastases au moment du diagnostic et a été décrit comme un facteur de mauvais pronostic (Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N, 2016).

9.2 Biland'extension

Le bilan d'extension sera effectué en fonction de la situation et comprendra, selon les patientes, un scanner thoraco-abdominal, une scintigraphie osseuse et/ou un PET-scan

L'ensemble de ces données permet d'établir le stade du cancer, allant de 0 à IV, et de déterminer des facteurs pronostiques.

L'envahissement ganglionnaire, un grade GHP élevé, une taille tumorale importante, l'absence de récepteurs hormonaux, le jeune âge (souvent associé à un GHP 3 et pas de récepteurs hormonaux), la présence de signes inflammatoires locaux et le statut positif du HER2 sont autant de facteurs pronostiques péjoratifs (Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N, 2019).

10 Les conséquences de cancer du sein

Inflammations au niveau des seins

Un sein ou un mamelon qui démange peut constituer un symptôme d'un cancer inflammatoire du sein.

La présence d'une rougeur, l'impression de chaleur ou la présence d'enflure peuvent également être signe d'un cancer inflammatoire du sein (Institut national du cancer, 2022).

Une douleur chronique est définie par une persistance de plus de 3 mois, mais au-delà de la durée, se sont surtout l'intensité et le retentissement qui altèrent le quotidien et la qualité de vie. Il est tout à fait possible qu'une douleur chronique gène très peu la personne concernée(Institut national du cancer, 2022).

11 Traitement du cancer du sein

Le traitement du cancer du sein nécessite une coordination étroite entre différentes disciplines médicales et paramédicales car il associe, en fonction des besoins, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et nouveaux traitements ciblés.

Ces différents traitements peuvent être utilisés seuls ou, plus souvent, en association.(FCC, cancer du sein-traitement, 2021).

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

- Du type de cancer dont vous êtes atteinte et de l'endroit où il est situé dans le sein ;
- De son caractère uni-focal (un foyer cancéreux) ou multifocal (plusieurs foyers cancéreux) ;
- De son stade au moment du diagnostic ;
- De son grade ;
- Du statut des récepteurs hormonaux ou de HER2 ;
- Des éventuelles contre-indications aux traitements ;
- De votre état de santé général, de votre âge, de vos antécédents personnels médicaux et chirurgicaux et de vos antécédents familiaux ;
- De votre avis et de vos préférences

Une proposition de traitements est établie par des médecins d'au moins trois spécialités différentes (chirurgien, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, pathologiste...) dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en s'appuyant sur des recommandations de bonne pratique.

La proposition de traitements vous est ensuite expliquée au cours d'une consultation d'annonce. Lorsque le patient a donné son accord sur cette proposition de traitement, ses modalités sont décrites dans un programme personnalisé de soins (PPS). Il peut également lui être proposé de participer à un essai clinique.

Les informations qui suivent résument les principales possibilités de traitements selon le stade du cancer du sein au moment du diagnostic(INC, 2021).

11.1 Chirurgie

La chirurgie est souvent le premier traitement appliqué en cas de découverte d'un cancer du sein. Autant que possible, le chirurgien tentera de préserver le sein en procédant à une ablation limitée. Celle-ci est toujours complétée de l'enlèvement d'un ou plusieurs ganglions situés sous le bras (au niveau de l'aisselle).

Ce procédé porte le nom de curage ganglionnaire.

Pour les petites tumeurs, on peut repérer puis enlever le premier (ou les premiers) ganglion qui draine cette zone. Cette technique porte le nom de « ganglion sentinelle ».

Si le ganglion sentinelle est indemne de cellules cancéreuses, il n'est alors pas nécessaire d'enlever les autres ganglions situés en profondeur.

La présence de ganglions envahis par les cellules cancéreuses conditionne en grande partie les traitements complémentaires.

Selon les caractéristiques de la tumeur, différentes techniques sont envisageables.

11.1.1 Mammectomie radicale

Cette intervention chirurgicale, aussiappelée mastectomie, correspond à l'enlèvement complet du sein. Après une mammectomie radicale, une prothèse externe en tissu léger est proposée à la patiente au moment du retour à domicile pour lui offrir une silhouette équilibrée.

Figure19: Chirurgie mammectomie.

ll s'agit d'une ablation chirurgicale de la tumeur et d'une partie des tissus sains qui l'entourent.

Si nécessaire, des prélèvements plus larges, appelés "recoupes chirurgicales", sont réalisés afin d'enlever une marge de sécurité suffisante tout autour de la tumeur.

Cette chirurgie conservatrice permet de conserver le sein

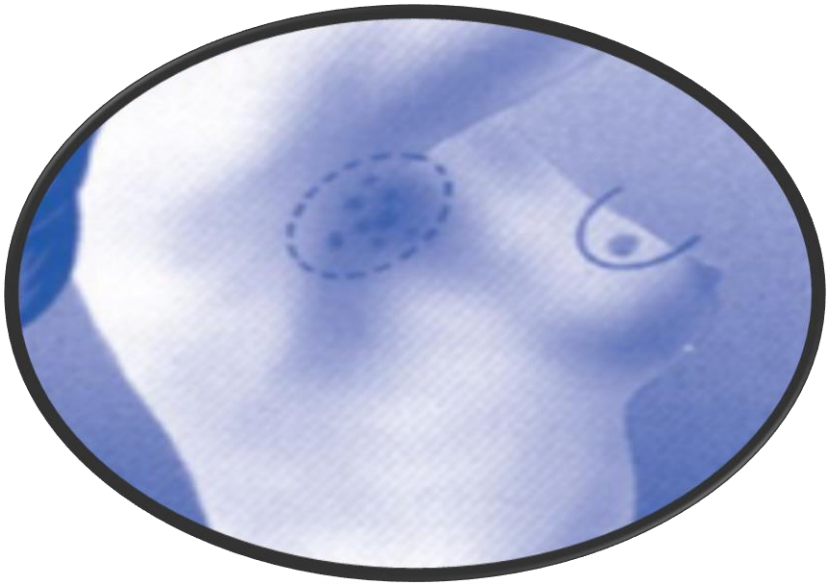


Figure 20: la chirurgie tummerctomie

Le programme des séances est établi à l'avance.

Le plus souvent : 1 séance par jour, 5 jours par semaine, durant 3 à 6 semaines.

Chaque séance ne dure, en général, que quelques minutes et la personne peut retourner à son domicile après la séance.

À noter : la curiethérapie est parfois utilisée en complément dans certaines formes de cancer du sein. Elle consiste en la mise en place d'un radio-isotope sous forme de billes ou de petits fils insérés dans la région du sein où la tumeur a été retirée.(FCC, Traitement de cancer du sein, 2021).

11.2 Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'administration de drogues **cytotoxiques** visant à tuer les cellules cancéreuses.

Il existe plus de 50 agents disponibles, utilisés seuls ou en combinaison, par voie intraveineuse ou orale. Elle est habituellement dispensée par cycles, entrecoupés de périodes de repos d'une à trois semaines pour que vous puissiez vous remettre de certains effets secondaires.

La chimiothérapie est administrée aux patients atteints d'un cancer du sein ayant un risque plus élevé de récidive et ceux de stade plus avancé avec un risque de propagation élevé.

La chimiothérapie vise à ralentir ou empêcher la multiplication des cellules cancéreuses ou leur propagation dans l'organisme.

Il existe deux stratégies de traitement de ce type :

- Chimiothérapie néo-adjuvante (avant la chirurgie) : pour diminuer la taille d'une grosse tumeur mammaire.
- Chimiothérapie adjuvante (après la chirurgie) : pour éliminer les cellules cancéreuses restantes et réduire le risque d'un nouveau cancer(ASCO, 2016).

11.3 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est prescrite dans trois situations cliniques :

- Pour un cancer localisé, l'hormonothérapie peut être proposée après la chirurgie (on parle d'hormonothérapie adjuvante). Elle est souvent prescrite pour une durée de 5 ans.
- L'hormonothérapie peut aussi être prescrite avant la chirurgie (on parle alors d'hormonothérapie néo-adjuvante). Elle permet alors de réduire une tumeur qui apparaît trop étendue au diagnostic ; ceci dans le but de faciliter la chirurgie oupermettre une chirurgie conservatrice.

En présence de métastases, l'hormonothérapie vise à stabiliser la maladie. Elle est parfois associée à d'autres médicaments (Haberfeld, 2021).

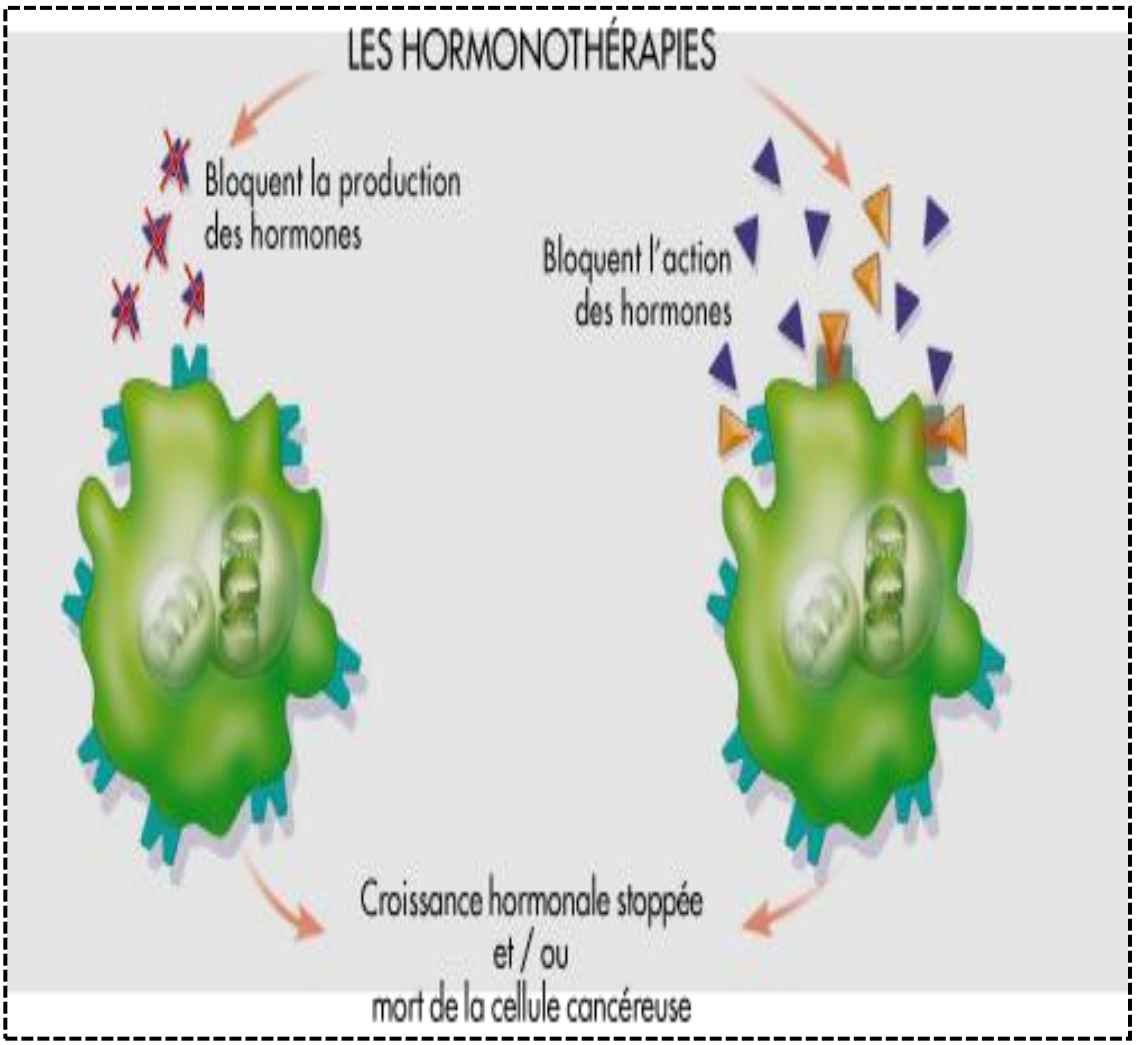


Figure 21:Mécanisme d'hormonothérapie*(Eloise, 2020)***.**

11.4 Thérapieciblée

Le terme « thérapie ciblée » désigne l'ensemble des thérapies capables de cibler et d'inhiber les voies moléculaires pro-oncogéniques.

Les principales thérapies : Anti-HER2: ce récepteur est ciblé par un anticorps monoclonal humain. Le trastuzumab¬ (Herceptin) est administré par voie intraveineuse, toutes les trois semaines.

Anti-VEGF : (vascularendothelialgrowth factor): le bévacizumab et inhibiteur de la protéine kinase mTOR l'évérolimus(Cynthia O., Paschal W. et Debu Tripathy. , 2004).

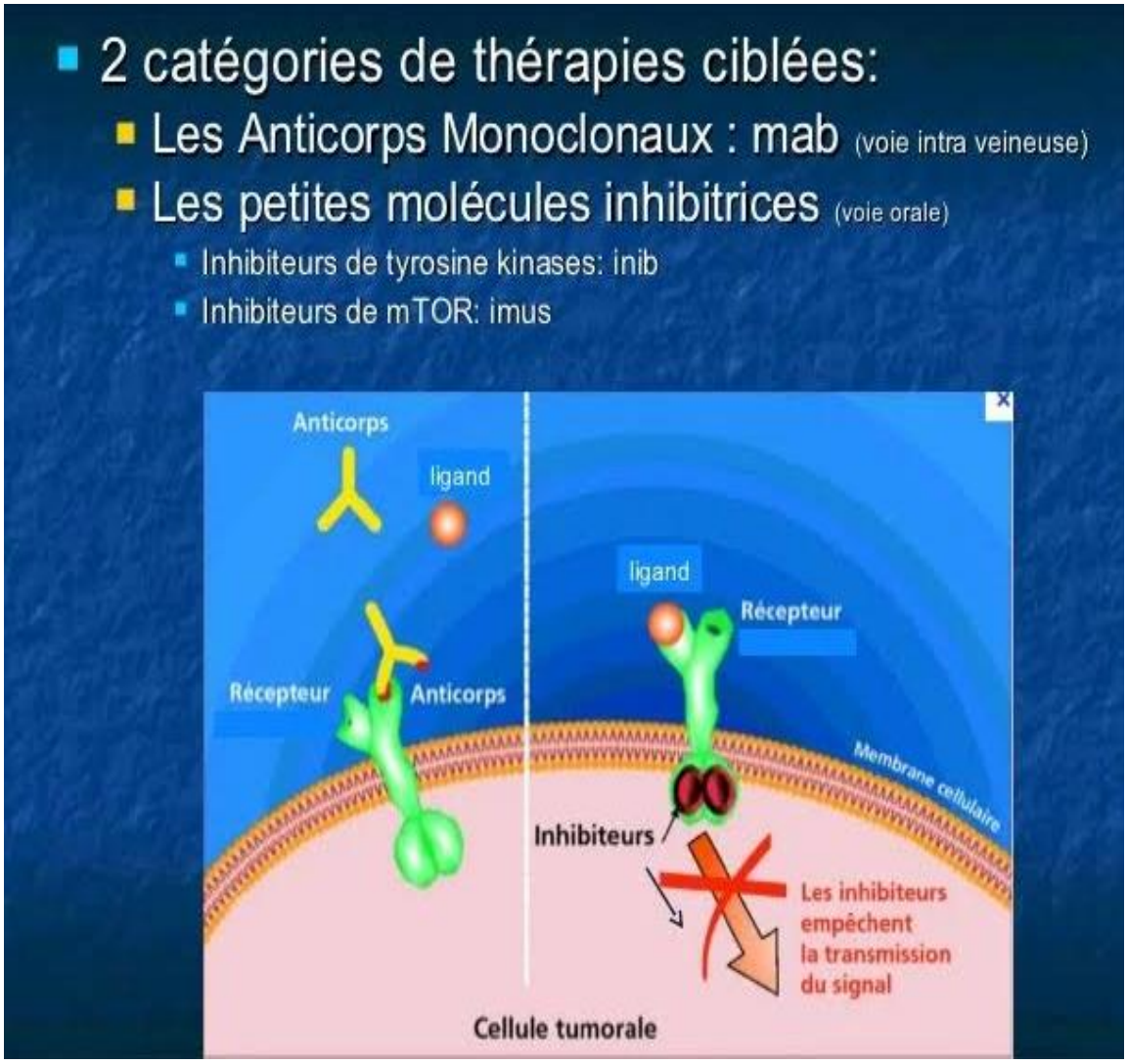


Figure 22: Types de théraie ciblée*(Roy, et al, 2012)***.**

Partie exprimentale

Analyses biochimiques

1 Présentation générale (zone d'étude : Adrar)

La ville d'Adrar est située au sud du désert algérien entre les latitudes 27°52 et 50°16 Nord et les longitudes 0°17 et 50°00 ouest

Tableau2: Données socio-démographique. **(DDS, 2022)**.

SUPERFICIE	427968Km²
• **Limites géographiques**	✓ Au Nord : la wilaya d'El-Bayad ✓ Au Nord-Ouest :la wilaya de BECHAR ✓ A l'Ouest:la wilaya de TINDOUF ✓ Au sud : le MALL ✓ Au Sud-ouest :la MAURITANIE-Au Sud Est : la wilaya de TAMANRASSET ✓ Au Nord Est :la wilaya de GHARDAIA
• **Nombre de daïras ou circonscriptions administratives**	11
• **Nombred'habitants (population résidente)**	548982

Figure 23 : Carte de willaya d' Adrar (Google earth)

2 Infrastructures de santé hospitalières d'Adrar

Tableau3:Monographie sanitairede la Wilaya d'Adrar

Type d'établissement	Dénomination	Nombre des lits	Nombre des lits global
EPH	EPH Adrar	230	552 Lits
	EPH Reggane	142	
	EPH Adrar (novelhopital)	120	
	EPH Aoulef	60	
EHS	EHS en psychiatry	12O	260 Lits
	CLCC	**14O (lieu du stage)**	
EPSP	Aoulef	38	143
	Reggane	62	
	Adrar	43	
TOTAL			955 Lits

Monographie sanitaire wilaya d'Adrar _ décembre 2021

2.1 Présentation du lieu du stage (Centre Anti-Cancerd'Adrar)

L'établissement hospitalier a été créé en vertu du décret exécutif n° 97-465 du 02 Sha'ban 1418 correspondant au 02 décembre 1997, qui définit les règles de création, d'organisation et de fonctionnement.

D'établissements hospitaliers spécialisés, complété par le décret exécutif n° 18-120 du Sha'ban 1439, du 21 avril 2018, et composé de départements et d'unités conformément à l'arrêté ministériel n° 20 du 30 mai 2018.(CLCC, 2018).

Photo 1 : CLCC d'Adrar

3 Stratégie du suivi

Sur le plan pratique, la présente étude a été réalisée à la base d'une stratégie qui inclue des critères afin de mieux sélectionner les cas à étudier.

Le stage réalisé (8 Mars au 7 Avril) nous a permis de bien comprendre le but de chaque étape. Notre démarche était comme suit

1. Visite générale et traitement du thème ;
2. Des rencontres avec des patients et les laborantins (déduire le lien entre la maladie et la nature d'analyse) ;
3. Détermination des paramètres sanguins et hormonaux qui en relation avec la maladie (Analyse du sang, évaluation des récepteurs hormonaux RH) ;
4. Le choix des dossiers (cas confirmés) **;**
5. La décision finale concernant le type du traitement à suivre.

Tableau4:Dates des visites et rencontres

Date	Visite
14/01/2022	visite générale (oncologie ; anatomopathologie ; laboratoire biochimie) Traitement du thème.
08/03/2022	Visite du service anatomopathologie.
10/03/2022	On a visité la chambre de macro qui contient l'appareil déshydratation et les outils nécessaires pour les coupes d'échantillon.
12/03/2022	On a visité la chambre technique qui contient les appareils d'inclusion (paraffinage) ; microtome pour réaliser les coupes fine ; automate de coloration pour colorer les coupes histologiques puis le montage des lames.
15/03/2022	On a visité le service hématologie qui contient les appareils nécessaires pour réaliser les analyses biochimiques et hématologiques.
15/05/2022	on a choisi 5 dossiers de malade pour cette étude.

4 Échantillons d'étude :

Tableau5: Sélection des patients

Critères / échantillons	sexe	Age	Poids	Surface Corporale (m^2)	Date d'acquisition	Type de dépistage
Echantillon 01	Femme	36	50	1.57	08.02.22	Individuel
Echantillon 02	Femme	39	58	1.62	30.09.21	Individuel
Echantillon 03	Femme	50	67	1.66	03.04.22	Individuel
Echantillon 04	Femme	46	60	1.65	16.11.21	Individuel
Echantillon 05	Femme	74	82	1.90	29.02.22	individuel

4.1 Les critères de la sélection des patients

a) Critères d'inclusion

- ✓ Des patients d'âges différents
- ✓ Les patients présents dans le centre du cancer du sein

b) Critères d'exclusion

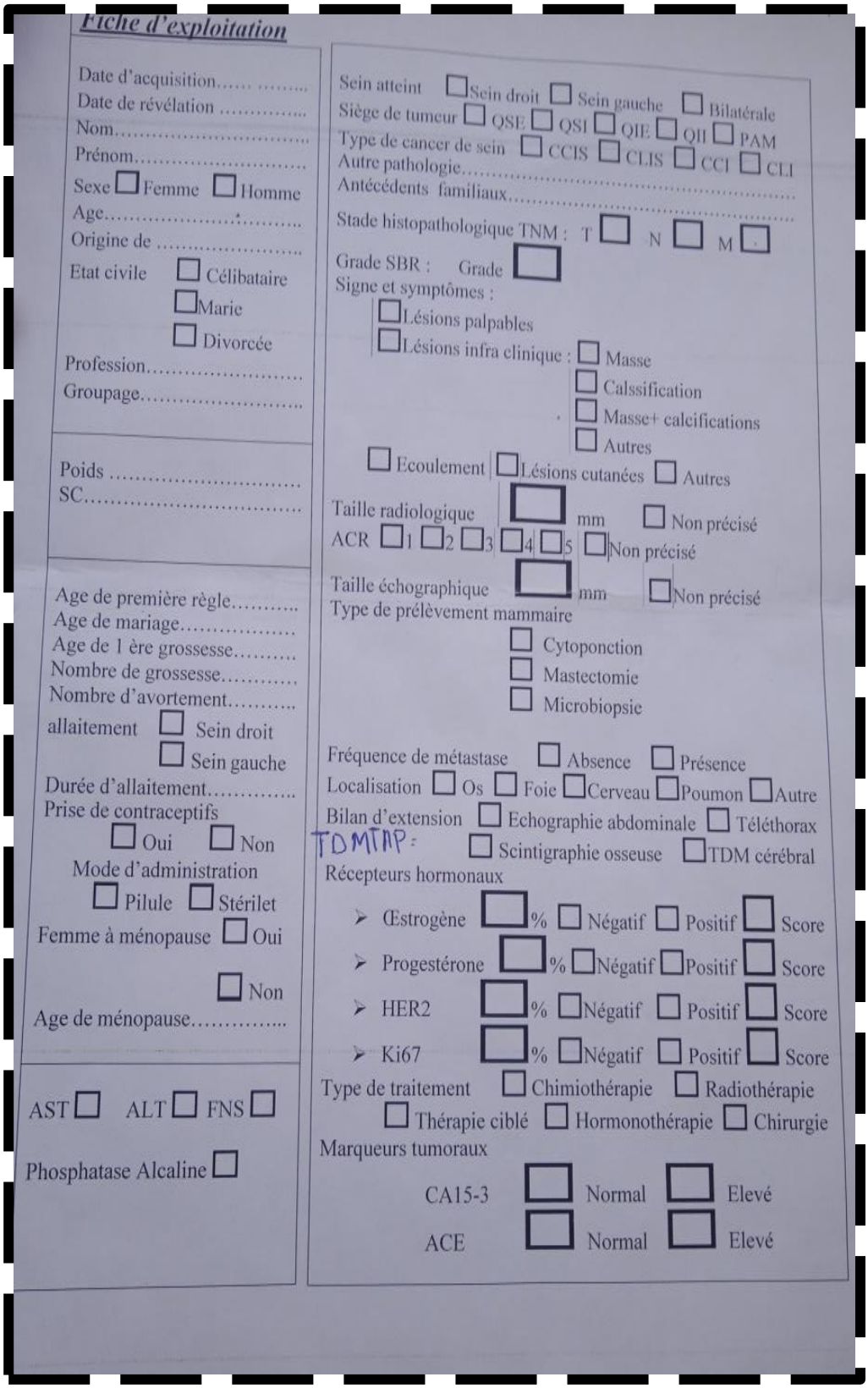
- ✓ Patients présentent un type de cancer autre que le cancer du sein.
- ✓ Patients non confirme au cancer de sein.

4.2 Collecte des données

Dans notre étude, nous avons élaboré une fiche d'informations pour la collecte des données contenant les paramètres nécessaires à cette étude. (**Voir** la figure n°02)

Les données requises ont été obtenues à partir des dossiers médicaux archivés sous forme des fiches du suivi gardés dans le service d'oncologie.

N.B : Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.



Fiche d'exploitation

Date d'acquisition..... .....
Date de révélation .....
Nom.....
Prénom.....
Sexe ☐ Femme ☐ Homme
Age.....:.....
Origine de .....
Etat civile ☐ Célibataire
☐ Marie
☐ Divorcée
Profession.....
Groupage.....

Poids .....
SC.....

Age de première règle.....
Age de mariage.....
Age de 1 ère grossesse.....
Nombre de grossesse.....
Nombre d'avortement.....
allaitement ☐ Sein droit
☐ Sein gauche
Durée d'allaitement.....
Prise de contraceptifs
☐ Oui ☐ Non
Mode d'administration
☐ Pilule ☐ Stérilet
Femme à ménopause ☐ Oui
☐ Non
Age de ménopause.....

AST ☐ ALT ☐ FNS ☐

Phosphatase Alcaline ☐

Sein atteint ☐ Sein droit ☐ Sein gauche ☐ Bilatérale
Siège de tumeur ☐ QSE ☐ QSI ☐ QIE ☐ QII ☐ PAM
Type de cancer de sein ☐ CCIS ☐ CLIS ☐ CCI ☐ CLI
Autre pathologie.....
Antécédents familiaux.....
Stade histopathologique TNM : T ☐ N ☐ M ☐
Grade SBR : Grade ☐
Signe et symptômes :
☐ Lésions palpables
☐ Lésions infra clinique : ☐ Masse
☐ Calssification
☐ Masse+ calcifications
☐ Autres
☐ Ecoulement ☐ Lésions cutanées ☐ Autres
Taille radiologique ☐ mm ☐ Non précisé
ACR ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐ Non précisé
Taille échographique ☐ mm ☐ Non précisé
Type de prélèvement mammaire
☐ Cytoponction
☐ Mastectomie
☐ Microbiopsie
Fréquence de métastase ☐ Absence ☐ Présence
Localisation ☐ Os ☐ Foie ☐ Cerveau ☐ Poumon ☐ Autre
Bilan d'extension ☐ Echographie abdominale ☐ Téléthorax
TDMTAP : ☐ Scintigraphie osseuse ☐ TDM cérébral
Récepteurs hormonaux
- Œstrogène ☐ % ☐ Négatif ☐ Positif ☐ Score
- Progestérone ☐ % ☐ Négatif ☐ Positif ☐ Score
- HER2 ☐ % ☐ Négatif ☐ Positif ☐ Score
- Ki67 ☐ % ☐ Négatif ☐ Positif ☐ Score

Type de traitement ☐ Chimiothérapie ☐ Radiothérapie
☐ Thérapie ciblé ☐ Hormonothérapie ☐ Chirurgie
Marqueurs tumoraux
CA15-3 ☐ Normal ☐ Elevé
ACE ☐ Normal ☐ Elevé

Photo2: Fiche d'exploitation

5 Caractéristiques cliniques

5.1 Étudeanatomopathologie

L'examen histologique permet d'identifier le carcinome mammaire : la nature de lésion, le type histologique et le grade Scorff Bloom Richardson (SBR).

Les types histologiques des cancers ont été déterminés selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS, 2012).

5.1.1 Fixation

Les biopsies ont été placés dans des cassettes et fixés immédiatement au formol à 10%pendant 4^h à 6^h afin de conserver ses structures et le durcissement des tissus.

Photo3:macroscope d'échantillon

5.1.2 Déshydratation et éclaircissement

L'alcool éthyliquea été utilisé dans la déshydratation afin d'éliminer l'eau des biopsies.

Un passage dans 5 bain d'alcool de degré croissant (75 ; 80 ; 90 et 95) pendant 1 heure chacun.

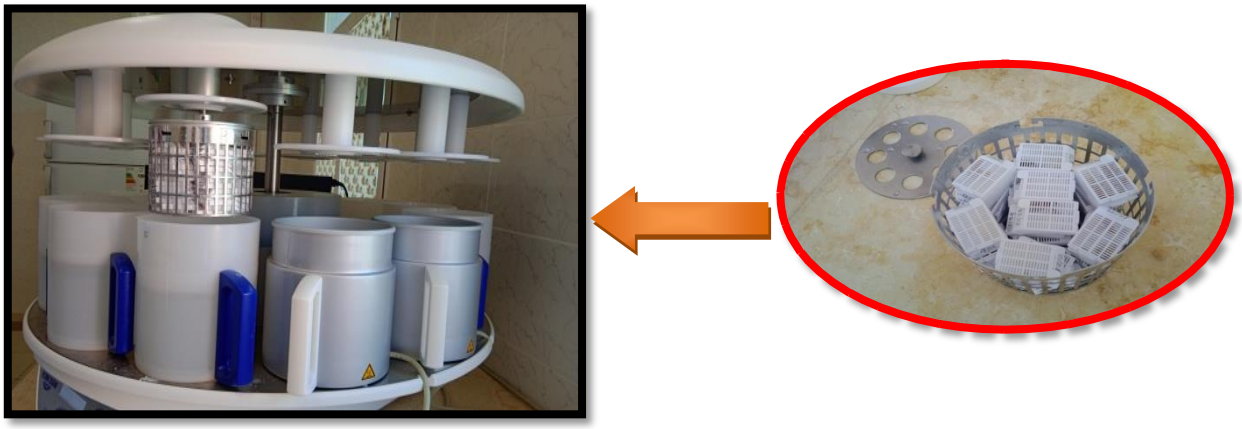


Photo 4: Phase de déshydratation

5.1.3 Inclusion

L'inclusion à la paraffine a été réalisée par un appareil d'enrobage, elle consiste après refroidissement à la formation de blocs de paraffine ou le tissu est inclus pour faciliter l'obtention des coupes histologiques minces au microtome.

Photo 5: Phase inclusion

5.1.4 Confection des coupes

Des coupes fines et régulières d'épaisseur de 4µm ont été effectuées à l'aide d'un microtome les rubans de paraffine ont été étalés sur des lames puis placées dans l'étuve 60 pendant 6 min afin de liquéfier la paraffine et assurer un bon étalement des coupes.

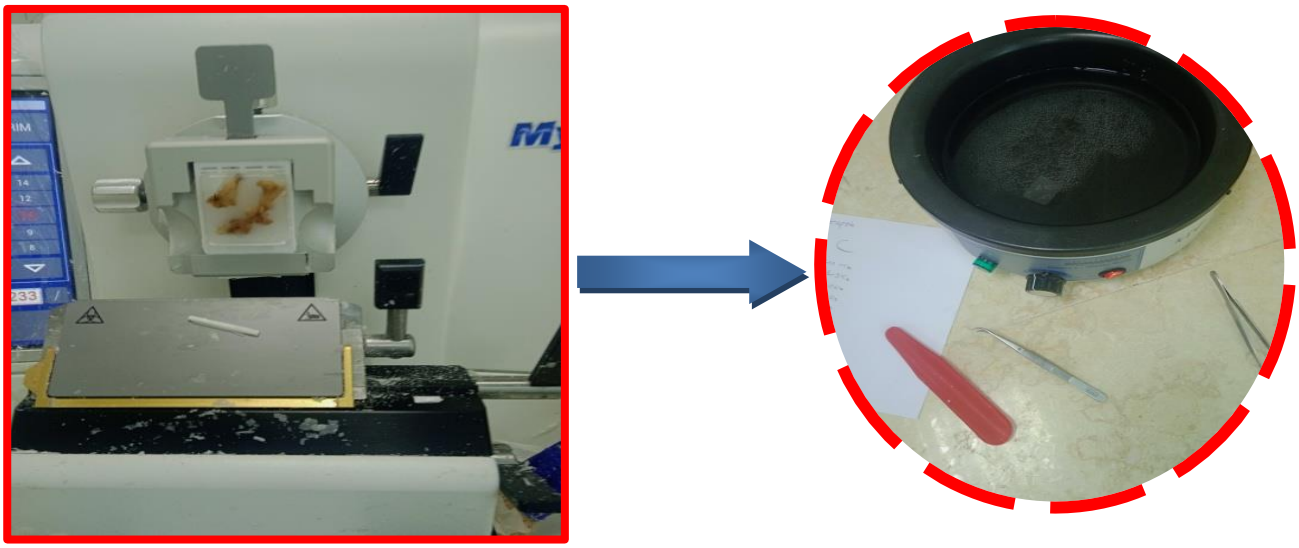


Photo 6: Coupes par l'appareil microtome.

5.1.5 Coloration par Hématine-éosine

C'est une colorationtopographique qui s'effectue à plusieurs étapes d'abords les lames ont été imprégnées pour une durée de quelques minutes dans chaque bain.

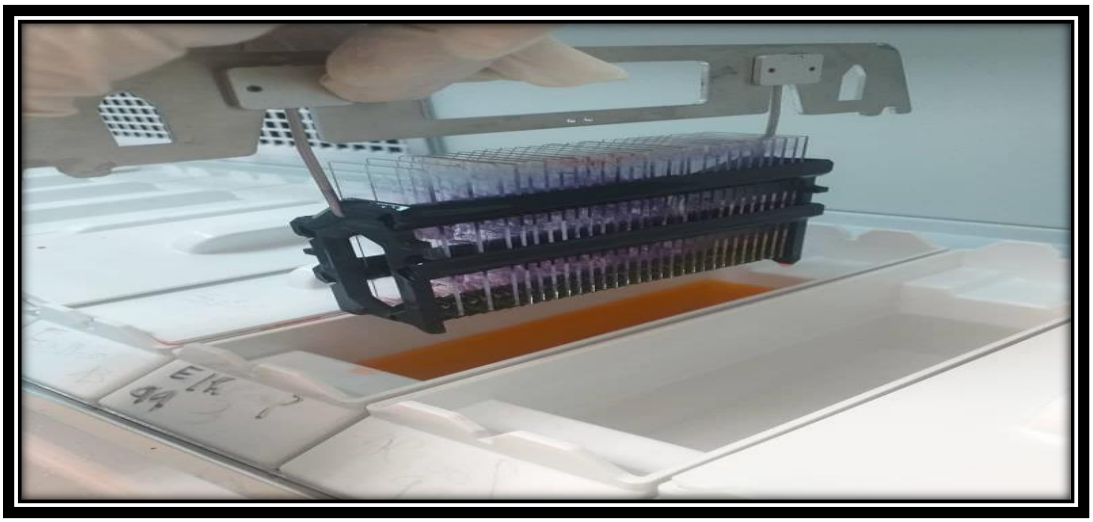


Photo7: La phase de Coloration

5.1.6 Montage et observation

Afin d'assurer une double protection mécanique pour la coupe et chimique pour les colorants : une lamelle a été fixée sur chaque lame par l'Eukitt, les lames ont été ensuite nettoyées au xylème puis séchées et observées au microscope photonique aux différents grossissements.

5.2 Étudeimmunohistochimique

Le principe de l'IHC consiste à marquer l'anticorps lié à l'épitope à l'aide d'une enzyme qui en présence du substrat produit des dépôts colorés indicateurs de la formation des complexes anticorps-antigènes afin d'établir le nombre des RH.

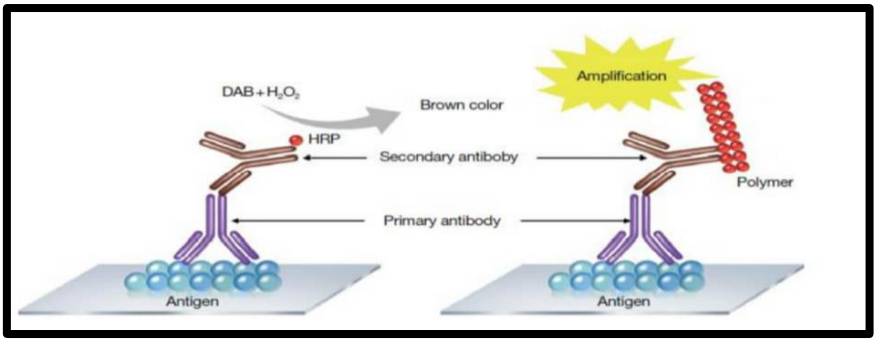


Figure 24: Illustration du principe de l'immunohistochimie

5.3 Analyses Biochimiques

Lors d'une analyse biochimique sanguine,on mesure le taux des substances chimiques dans le sang afin d'évaluer la qualité de fonctionnement de certains organes et aussi de détecter des anomalies.

5.3.1 Dans un cas d'un cancer

On mesure le taux d'alanine amino-transférase (**ALT**) et d'aspartatetransaminase (**AST**) afin de connaitre la fonction du foie.

Si le taux de ces enzymes est plus élevé que la normale cela pourrait signifier que le cancer s'est propagé au foie.

On mesure le taux de phosphatase alcaline(**PAL**) pour connaitre la fonction du foie ou savoir si le cancer est présent dans les os.

Si le taux de cette enzyme est plus élevé que la normale,cela pourrait signifier que le cancer s'est propagéaux os.

On peut aussi confirmer que ces paramètres vont permettre aux médecins de sélectionner la nature du traitement, du savoir si le traitement du cancer est efficace et mêmesile cancer est réapparu après le traitement.(SCC, 2014).

6 Résultats et interprétation

6.1 Résultatssanguins

Tableau6:résultats d'analyses biochimiques sanguines

	Les paramètres Biochimiques			
Échantillons	**AST**	**ALT**	**PAL**	**FNS**
1	N	N	N	N
2	N	N	N	N
3	N	N	N	N
4	N	N	N	AN
5	AN	N	N	N

N : Normal/ AN : Anormal

6.1.1 Interprétation

D'après le tableauon remarque que :

- Le dosaged'aspartate transaminase (AST) est dans les normes dans tous les échantillons à l'exceptionde l'échantillon (5), ce qu'exige de faire d'autres analyses.
- Le dosage d'alanine aminotransaminase (ALT) et phosphatase alcaline(PAL) sont **normaux** dans tous les échantillons.
- Lanumération formule sanguine(FNS) est**normale** dans tous les échantillonssaufà l'echantillon (4)qui était **anormale.**

Les médecins considèrent ces paramètres comme des indices importants afin de prendre la bonne décision, car ils peuvent recommander d'autres examens, soins ou traitement dans le cas oùles résultats sont anormaux (ex : les patients 4 et 5)(SCC, 2014).

6.2 Résultatsdes tests d'immunohistochimie

Tableau7: Evalutauion du statut des recepteurs hormonaux (RH)

Echantillon	ER	PR	HER2	KI67
1	+	+	+	+
2	+	+	+	+
3	-	-	-	+
4	+	+	-	+
5	+	+	-	+

(+) : Présence (-): Absence

6.2.1 Interprétation

D'après le tableau:

- Le marquage de récepteursd'œstrogènes (ER) est positifdans tous les échantillons sauf que l'echantillon 3.
- Le marquage de récepteurs de la progestérone (PR) est positifdans tous les échantillonsà l'exception de l'échantillon 3.
- Le marquage de HER2 est positif uniquement chezles deux patients (1 et 2). .

Tous les patients seront orientés vers l'hormonothérapie sauf que le patient 3, car ce type du traitement exige la présence des ERs et PRs. Donc le patient 3 va réorienter vers un autre type du traitement.

On peut signaler aussi que les patients 1 et 2 sont plus menacés par la prolifération du cancer à cause de la présence positive de la tumeur HER2.

En générale, les tests immunhistochimiques aident les spécialistes à prévoir le degré d'efficacité de l'hormonothérapie et affectent aussi le pronostic et la survie liés au cancer du sein.(SCC, 2014) Et (BENSAOU, 2017).

7 Discussion

A ce jour, les médecins diagnostiquent le cancer et le classent morphologiquement à partir de l'analyse de certains critères : type histologique, taille de la tumeur, taux de prolifération cellulaire, éventuel envahissement ganglionnaire, analyse de la présence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et/ou progestérone), surexpression de la protéine HER2.

Dans le but de mettre en évidence la position et la relation entre l'analyse biochimique et la décision médicale, notre travail a été basé uniquement sur les paramètres sanguins (ALT, AST et le PAL) et l'analyse des récepteurs hormonaux.

L'interprétation de nos résultats nous a permis de distinguer que le dosage d'ALT, AST et PAL peuvent utiliser non seulement pour évaluer l'efficacité du traitement mais, aussi ils sont très utiles dans le suivi du cancer du sein c'est-à-dire pour établir son stade.(SCC, 2014).

Concernant les tests immunohistochimiques nous pouvions évaluer la gravité des patients comme exemple, le patient3n'est pas qualifié de suivre l'hormonothérapie comme un traitement, puisque selon leurs résultats, on a remarqué l'absence des ERs et PRs. Ainsi, on a déduit que les deux patients (1 et 2) ont des tumeurs plus agressives à cause de la présence d'HER2. Ce que signifier la présence de quatre gènes pour chaque cellule cancéreuse.(SCC, 2014)et(BENSAOU, 2017).

Conclusion

Le cancer du sein occupe le premier rang au niveau national, il est le plus fréquent chez les femmes Algériennes en particulier à Adrar.

Notre pays a adopté une stratégie nationale pour le but de battre ce genre des maladies tueuses, mais le plus essentiel reste le dépistage précoce.

Pour les cas confirmés, l'analyse biochimique représente un outil efficace qui pourrait aider les médecins à prise des décisions fiables en faveur de leurs patients.

نسال الله الشفاء لكل مصاب و العافية لجميع المسلمين

Références :

1. Abboud. I ., Chaib. S., Badreddine. S. et Khadem. N. (2019). *Dépistage du cancer du sein.* Tlemcen.
2. ASCO. (2016). *Unders tanding chemotheray.* Retrieved from American society of clinical oncology: http//www.cancer.net/Understanding chemotherapy/
3. Benbouzid, K. (s.d.). Situation du cancer du sein en Algérie. (Journaliste, Intervieweur)
4. Benmoukhtar, L. (2021). *Profil du spectre mutationnel des gènes BRCA dans la population marocaine: Identification des mutations fondatrices et récurrentes.* RABAT.
5. BENSAOU, M. G. (2017). *LES CANCERS* (éd. 1, Vol. 1). Alger: Cipla.
6. Bouchemella. N. et Filali. L. (2018). *Contribution à l'étude et à la cartographie de quelques types de cancer (cancer du sein, cancer de la prostate et cancer colorectal) répertoriés dans la Wilaya de Jijel.* Université de Jijel.
7. Boudra. I., Khaldi. S. et Kimouche. N. (2016). *Etude épidémiologique et biochimique des cancers du sein dans la wilayaJijel.* Jijel.
8. *cancer du sein: le statut HER2*. (2022). Retrieved from ROCHE.
9. CLCC. (2018). *Centre de Lutte Contre le Cancer.* Adrar.
10. Clinisciences. (2021). *Pathologies du sein et de l'appareil génital .*
11. Cynthia O., Paschal W. et Debu Tripathy. . (2004). Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer : Potential Diagnostic and Therapeutic. *Oncogenes and Tumor Suppressor Genes Applications.*, pp. 361- 377.
12. Cynthia.X. (2015). *The PI3K Pathway as a therapeutic target in breast cancer.*
13. DDS. (2022). *Présentation de la Willaya d'Adrar.* Adrar: Direction de la santé.
14. Elbasyoni.A. (2020). *ETUDE DU CANCER DU SEIN CHEZ UNE POPULATION DE FEMMES ALGERIENNES.* Blida.
15. Eloise, B. (2020). *Les recepteurs intracellulaire des mediateurscibles des médicaments*. Retrieved from Université angers
16. Faouzi. M., K. H. (2013). *ORAI3 Silencing alter cell proliferation and cell cycle progression via c-myc pathway in breast cancer cells.*
17. FCC. (2021, Mai). *cancer du sein-traitement.* Retrieved from Fondation contre le cancer.

18. FCC. (2021, avril 23). *Traitement de cancer du sein.* Récupéré sur Fondation contre le cancer.

19. Frédérique Penault-llorca., Dr Marc Spielmann. et Dr Marie-Ange Mouret-Reynier. (2019). *LES CANCERS DU SEIN AGRESSIFS : CONSÉQUENCES DE LA MÉNOPAUSE CHIMIO-INDUITE CHEZ LES FEMMES JEUNES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN NON MÉTASTATIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA RECHUTE DU CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF.*

20. Geneviève. u. et Hamdi. M. (2015). *Biomarqueurs prédictifs de la réponse aux traitements par thérapies ciblées dans le cancer du sein.*

21. Haberfeld, I. (2021, avril 6). *Hormonothérapie et cancer.* Récupéré sur Le journal des femmes-santé.

22. INC. (2021, 2 22). *Patient et proche.* Récupéré sur Institut national du cancer-traitement: http//www.cancer.fr

23. Institut national du cancer. (2022, Mai). *Les effets indésirables du cancer.* Récupéré sur Institut national du cancer: http://www.e-cancer.fr

24. Knappskoga.S; Bergea.E. et Chrisanthara.R. (2015). *Concomitant inactivation of the p53-pRB-fonctional pathways predicts resistance to DNA damaging drugs in breast cancer in vivo.*

25. Marotta LL., et al. (2011). The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44+CD24– stem cell–like breast cancer cells in human tumors. *Journal of Clinical Investigation.*, 2723-2735.

26. Médecins généralistes. (2021). *Le cancer métastatique.* Retrieved from Le journal des femmes santé: journal des femmes santé - Actualités et magazine santé

27. Nada. L. et Djaouida. A. (2019). *Etude clinico-biologique et évaluation des marqueurs tumoraux de cancer du sein.* Jijel.

28. Nemroudi, N. (2018). *étude épidémiologique des cancer dans le wilaya de Jijel 2014 - 2016.* Récupéré sur DSpace: http://www.univ-jijel.dz/Seddik Ben Yahia

29. Nusse, R. and Clevers, H. (2017). (Wnt/β-Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. Cell. 985-999.

30. OMS. (2012). *Classification des tumeurs.* Récupéré sur Organisation Mondiale de la Santé: http//www.OMS.org

31. OMS, O. (2006). *Cancer. Aide-mémoire N°297.*Genève: OMS.

32. pactonco. (2019, 07 28). *pactonco*. Retrieved from Pactonco : www.pactonco.fr

33. Programme Québécois de dépistage du CS. (2020, 10 06). *nodule bénin et lésion bénigne.* Consulté le 2022, sur depistagese.ca: http://www.depistagese.ca

34. Programme Québécois de dépistageur du CS. (2020, 04 15). *tumeur phyllode bénigne.* Retrieved from depistagesein.ca: http://www.depistagesein.ca

35. Roche. (13/4/2022). *Cancer du sein: le statut HER2.*

36. Roy, et al. (2012). *Nature beviews cancer.* paris: Assistance publique hopitaux de paris.

37. SCC. (2014, 02). *Société Canadienne du Cancer.* Consulté le 05 19, 2022, sur cancer.ca: https://cancer.ca

38. Shah D and Osipo C. (2016). Cancer stem cells and HER2 positive breast cancer: The story so far. . *Genes and Diseases. 3:* , pp. 114-123.

39. Vauzour, D. (2008). *Mecanisme de la cancérogenese.*

Annexe 01 : Infrastructures de santé Hospitalières, Adrar

2.1.1 INFRASTRUCTURES DE SANTE HOSPITALIERES :

GLOBAL

Type d'établissement	Dénomination	Nombre de lits	Nombre de lits Global
EPH	EPH Adrar	230	552 lits
	EPH Reggane	142	
	EPH Adrar (Nouvel Hôpital)	120	
	EPH Aoulef	60	
EHS	EHS EN PSYCHIATRIE	120	260 lits
	CLCC	140	
EPSP	Aoulef	38	143 lits
	Reggane	62	
	Adrar	43	
TOTAL			955 LITS

ANNEXES

Annexe 03-a : Méthode colorimétrique Bio-labo AST TGO

BIOLABO
www.biolabo.fr
FABRICANT :
BIOLABO SAS,
Les Hautes Rives
02160, Maizy, France

AST TGO (IFC

Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité aspartate amino transférase (
[EC 2.6.1.1] dans le sérum et le plasma hum

REF LP80505	R1 4 x 30 mL	R2 1 x 30 mL
REF LP80605	R1 4 x 100 mL	R2 1 x 100 mL

CE

IV

Made in Fran

I : correspond aux modifications significativ

SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES
Tel : (33) 03 23 25 15 50
support@biolabo.fr
Dernière révision : www.biolabo.fr

USAGE PREVU

Ce réactif est réservé pour un usage professionnel en laboratoire (méthode manuelle ou automatisée).
I Il permet de quantifier l'activité globale de l'enzyme aspartate amino transférase (AST) dans le sérum humain et le plasma humains.

GENERALITES (1) (2)

L'AST est répendue dans tous les tissus du corps, mais la plus forte activité est mesurée dans le foie, le cœur, les muscles squelettiques et dans les érythrocytes. Dans la peau, les reins et le pancréas, on mesure une activité plus faible. Bien que l'activité de l'AST et de l'ALT dans le sérum soient augmentée dans tous les cas où l'intégrité des cellules hépatiques est atteinte (hépatite virale, nécrose hépatique, cirrhose), une augmentation de l'activité AST dans le sérum ou le plasma apparaît après un infarctus du myocarde dans 97% des cas. Une activité AST élevée (et occasionnellement ALT) peut être rencontrée dans des cas de dystrophie musculaire progressive, embolie pulmonaire, pancréatite aigüe...

PRINCIPE (4) (5)

Méthode développée par Karmen et Al., et optimisée par Henry et Al. (Conforme aux recommandations de l'IFCC).
Le schéma réactionnel est le suivant :

L-Aspartate + 2-Oxoglutarate $\xrightarrow{AST}$ Oxaloacétate + L-Glutamate

Oxaloacétate + NADH + H$^+$ $\xrightarrow{MDH}$ L-Malate + NAD$^+$

La diminution de l'absorbance proportionnelle à l'activité AST dans le spécimen, est mesurée à 340 nm.
L'absence de P_5P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué.

REACTIFS

R1 BUF ENZ **AST**	Tampon Enzymes	
L-Aspartate	275	mmol/L
MDH	≥1000	UI/L
LDH	≥ 500	UI/L
EDTA	6	mmol/L
Tampon Tris	105	mmol/L
pH à 30°C	7,80 ± 0.1	
Conservateur		
R2 COENZ **AST**	Coenzyme	
Tampon Tris	20	mmol/L
NADH	≤ 1,4	mmol/L
2-Oxoglutarate	80	mmol/L
Conservateur		

Conformément à la réglementation 1272/2008, ces réactifs ne sont pas classés comme dangereux

PRECAUTIONS

- Consulter la FDS en vigueur disponible sur demande ou www.biolabo.fr
- Vérifier l'intégrité des réactifs avant leur utilisation.
- Elimination des déchets : respecter la législation en vigueur.
- Traiter tout spécimen ou réactif d'origine biologique com potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.

I Tout incident grave survenu en lien avec le dispositif fait l'objet d' notification au fabricant et à l'autorité compétente de l'État mem dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi.

PREPARATION DES REACTIFS

Prêt à l'emploi

STABILITE ET CONSERVATION

Stockés à l'abri de la lumière, dans le flacon d'origine b bouché à 2-8°C, les réactifs sont stables, s'ils sont utilisés conservés dans les conditions préconisées :

Avant ouverture :
- jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.

Après ouverture :
- transvaser la quantité nécessaire, bien boucher et stocker à 2-8°
- Les réactifs séparés sont stables 6 mois en l'absence contamination.
- Ne pas utiliser les réactifs troubles ou si le blanc réactif à 340 est < 1,000.

PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (2)

Sérum non hémolysé. Ne pas utiliser de plasmas héparinés
L'AST est stable dans le sérum ou le plasma :
- 24 heures à température ambiante
- 28 jours à 2-8°C
- au moins un an à –20°C.

L'ajout de pyridoxal phosphate (0,1 mM) permet de porter à 7 jour stabilité à température ambiante.

LIMITES (3) (6)

La LDH contenue dans le réactif permet, pendant la phase préincubation, de réduire le pyruvate endogène qui sinon produ une interférence positive.
De même, l'oxaloacétate, produit de la réaction, peut être décarbox pour former du pyruvate. Celui ci sera lui aussi consommé par la L présente dans le réactif et n'interférera pas avec le dosage.
Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le do

REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES

1. Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
2. Spectrophotomètre ou Analyseur de biochimie clinique

Fabricant	Date de péremption	In vitro diagnostic	Température de conservation	Eau déminéralisée	Risque biologique
Référence Produit	Consulter la notice	Numéro de lot	Stocker à l'abri de la lumière	Suffisant pour	diluer avec

AS2_DT_200a_IFU_LP80505-LP80605_FR_V03_20210323

CONTRÔLE DE QUALITE

- REF 95010 EXATROL-N Taux I
- REF 95011 EXATROL-P Taux II
- Programme externe de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :
- Au moins un contrôle par série
- Au moins un contrôle par 24 heures
- Changement de flacon de réactif
- Après opérations de maintenance sur l'analyseur

Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance, appliquer les actions suivantes :
1. Préparer un sérum de contrôle frais et répéter le test.
2. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un flacon de calibrant frais.
3. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, répéter le test en utilisant un autre flacon de réactif.

Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

INTERVALLES DE REFERENCE (1) (2)

	(UI/L) à 37°C
Nouveau-né	39-117
Enfant	23-94
Adulte	13-31

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence pour la population concernée.

PERFORMANCES

Sur analyseur Kenza 240TX, 37°C, 340 nm
Domaine de mesure : entre 9 et 500 UI/L
Limite de détection : environ 5 UI/L
Précision :

Intra-série N = 20	*Taux normal*	*Taux moyen*	*Taux élevé*
Moyenne UI/L	23.6	45.9	162.8
S.D. UI/L	1.0	1.6	2.6
C.V. %	4.2	3.5	1.6

Inter-série N = 20	*Taux normal*	*Taux moyen*	*Taux élevé*
Moyenne UI/L	23,8	45,7	170,5
S.D. UI/L	1,3	2,1	4,1
C.V. %	5,4	4,6	2,4

Sensibilité analytique : approx. 0,0063 abs/min pour 10 UI/L

Interférences :

Bilirubine totale	Interférence négative à partir de 418 µmol/L
Bilirubine directe	Pas d'interférence jusqu'à 420 µmol/L
Acide ascorbique	Pas d'interférence jusqu'à 25 g/L
Glucose	Pas d'interférence jusqu'à 10,6 g/L
Turbidité	Interférence positive à partir de 0,133 abs
Hémoglobine	Interférence positive à partir de 133 µmol/L

D'autres substances sont susceptibles d'interférer (voir § Limites)

Comparaison avec réactif du commerce :
Etude réalisée sur sérums humains (n=100) entre 10 et 350 UI/L
y = 0,9527 x + 1,6243 r = 0,9985

Stabilité à bords : les réactifs séparés sont stables 60 jours
Fréquence de calibration : 14 jours
Effectuer une nouvelle calibration en cas de changement de lot de réactif, si les résultats des contrôles sont hors de l'intervalle établi, et après opération de maintenance.

CALIBRATION

- REF 95015 Multicalibrator *traçable sur ERM-AD457/IFCC)*

La fréquence de calibration dépend des performances de l'analyseur et des conditions de conservation du réactif

MODE OPÉRATOIRE

Méthode manuelle :
Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante.

Réactif 1	800 µL
Réactif 2	200 µL
Mélanger, attendre 15 sec puis ajouter :	
Calibrateur, contrôle ou Spécimen	100 µL
Mélanger. Après 60 sec, mesurer la variation d'absorbance par minute (ΔAbs/min) pendant 180 sec.	

1. Les performances en technique manuelle devront être établies par l'utilisateur.
2. Les applications Kenza et d'autres propositions d'applications sont disponibles sur demande.

CALCUL

Avec Multicalibrateur sérique :

$$\text{Activité AST} = \frac{(\Delta\text{Abs/min}) \text{ Dosage}}{(\Delta\text{Abs/min}) \text{ Calibrant}} \times \text{Activité du Calibrant}$$

Avec facteur théorique :

Activité en U/L = ΔAbs/min x Facteur

$$\text{Facteur} = \frac{\text{VR} \times 1000}{6.3 \times \text{VE} \times \text{P}}$$

Où:
VR = Volume réactionnel total en mL
VE = Volume Echantillon en mL
6.3 = Coefficient d'extinction molaire du NADH à 340nm
P = Trajet optique en cm.

Exemple, en technique manuelle,
(1 cm de trajet optique, à 37°C, 340 nm):
UI/L = (ΔAbs/min) x 1746

$$\mu\text{Kat/L} = \frac{\text{UI/L}}{60}$$

REFERENCES

(1) *TIETZ N.W. Textbook of clinical chemistry, 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 652-656*
(2) *Clinical Guide to Laboratory Test, 4th Ed., N.W. TIETZ (2006) p. 154-159*
(3) *YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical laboratory Tests, 4th Ed. (1995) p. 3-68 to 3-79*
(4) *HENRY R. J. et al., Am J clin Path (1960), 34, 381-398*
(5) *IFCC Method for L-Aspartate aminotransferase. J Clin. Chem. Clin. Biochem. (1986), 24, p.497-510.*
(6) *M. MATHIEU et col. SFBC. Comité de Standardisation. Recommandations pour la mesure de l'activité catalytique de l'Aspartate aminotransférase dans le sérum à 30°C. Ann. Biol. Clin. 1976. 34, 291-297*

ANNEXES

Annexe 03-b : ALT TGP Méthode technique bio labo

BIOLABO
www.biolabo.fr
FABRICANT :
BIOLABO SAS,
Les Hautes Rives
02160, Maizy, France

SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES
Tel : (33) 03 23 25 15 50
support@biolabo.fr
Dernière révision : www.biolabo.fr

ALT TGP (IFCC)

Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité Alanine amino-transférase (ALT) [EC 2.6.1.2] dans le sérum et le plasma humains

REF	LP80507	R1 4 x 30 mL	R2 1 x 30 mL
REF	LP80607	R1 4 x 100 mL	R2 1 x 100 mL

CE

IVD

Made in France

I : correspond aux modifications significatives

USAGE PREVU

Ce réactif est réservé pour un usage professionnel en laboratoire (méthode manuelle ou automatisée).
I Il permet de quantifier l'activité globale de l'enzyme alanine amino transférase (ALT) dans le sérum humain et le plasma humains.

GENERALITES (1) (2)

L'ALT est très largement répandue dans les tissus hépatiques et rénaux, et dans une moindre mesure dans le muscle squelettique et cardiaque. Bien que l'activité ALT et AST augmentent dans le sérum quel que soit l'atteinte des cellules hépatiques, l'ALT est l'enzyme la plus spécifique.
Une augmentation importante de l'activité ALT dans le sérum ou le plasma est rarement observée dans d'autres conditions qu'une atteinte hépatique (cirrhose, carcinome, hépatite, ictère par obstruction biliaire ou congestion hépatique).

PRINCIPE (4) (5) (6)

Méthode développée par Wroblesky et La Due, optimisée par Henry et Bergmeyer (conforme aux recommandations de l'IFCC). Le schéma réactionnel est le suivant :

$$\text{L- Alanine} + \text{2-Oxoglutarate} \xrightleftharpoons{\text{ALT}} \text{Pyruvate} + \text{L-Glutamate}$$

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{L-Lactate} + \text{NAD}^+$$

La diminution d'absorbance proportionnelle à l'activité ALT, est mesurée à 340 nm.
L'absence de P_5P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué.

REACTIFS

R1	BUF ENZ **ALT**	Tampon Enzymes
L-Alanine		700 mmol/L
LDH		≥ 2500 UI/L
EDTA		6 mmol/L
Tampon Tris		135 mmol/L
pH à 30°C		7,50 ± 0.1
Conservateur		
R2	COENZ **ALT**	Coenzyme
Tampon Tris		20 mmol/L
NADH		≤ 1,4 mmol/L
2-Oxoglutarate		80 mmol/L
Conservateur		

Conformément à la réglementation 1272/2008, ces réactifs ne sont pas classés comme dangereux

PRECAUTIONS

- Consulter la FDS en vigueur disponible sur demande ou sur www.biolabo.fr
- Vérifier l'intégrité des réactifs avant leur utilisation.
- Elimination des déchets : respecter la législation en vigueur.
- Traiter tout spécimen ou réactif d'origine biologique comme potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.

I Tout incident grave survenu en lien avec le dispositif fait l'objet d'une notification au fabricant et à l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi.

PREPARATION DES REACTIFS

Prêt à l'emploi

STABILITE ET CONSERVATION

Stockés à l'abri de la lumière, dans le flacon d'origine bien bouché à 2-8°C, les réactifs sont stables, s'ils sont utilisés et conservés dans les conditions préconisées :

Avant ouverture :
- jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.

Après ouverture,
- Transvaser la quantité nécessaire, bien reboucher et stocker à 2- 8°C. Les réactifs séparés sont stables 6 mois en l'absence de contamination.
- Ne pas utiliser de réactifs troubles ou si le blanc réactif à 340 nm est < 1,000.

PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (2) (7)

Sérums non hémolysés, ne pas utiliser de plasmas héparinés.
L'ALT est stable dans le sérum et le plasma :
- 24 heures à température ambiante.
- 7 jours à 2-8°C.

LIMITES (3) (6)

La LDH contenue dans le réactif permet, pendant la phase de pré incubation, de réduire le pyruvate endogène qui sinon produirait une interférence positive.
Des taux élevés d'ALT peuvent conduire à une déplétion en NADH pendant la phase de pré incubation, conduisant à des résultats erronés par défaut. Dans le cas de spécimens lipémiques ou ictériques, l'augmentation de l'absorbance du mélange réactionnel peut masquer ce phénomène. Il est recommandé de contrôler ces spécimens en les diluants (1 + 4) dans une solution de NaCl 9 g/L.
Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le dosage.

REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES

1. Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
2. Spectrophotomètre ou Analyseur de biochimie clinique

Fabricant	Date de péremption	In vitro diagnostic	Température de conservation	Eau déminéralisée	Risque biologique
Référence Produit	Consulter la notice	Numéro de lot	Stocker à l'abri de la lumière	Suffisant pour	diluer avec

CALIBRATION

- REF 95015 Multicalibrator *traçable sur ERM-AD454k*

La fréquence de calibration dépend des performances de l'analyseur et des conditions de conservation du réactif

INTERVALLES DE REFERENCE (2)

	(UI/L) 37°C
Nouveau nés, enfants	13-45
Hommes	10-40
Femmes	7-35

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres intervalles de référence pour la population concernée.

PERFORMANCES

Sur analyseur Kenza 240TX, 37°C, 340 nm
Domaine de mesure : entre 10 et 390 UI/L
Limite de détection : environ 9 UI/L.
Précision :

Intra-série N = 20	*Taux bas*	*Taux moyen*	*Taux élevé*
Moy (UI/L)	19,9	55,6	185,7
S.D. UI/L	0,9	2,0	2,5
C.V%	4,3	3,6	1,4

Inter-série N = 20	*Taux bas*	*Taux moyen*	*Taux élevé*
Moy (UI/L)	19,7	55,6	185,0
S.D.UI/L	1,0	2,5	5,0
C.V%	4,9	4,6	2,7

Sensibilité analytique : approx. 0,0066 abs/min pour 10 UI/L
Interférences :

Bilirubine totale	Interférence négative à partir de 219 µmol/L
Bilirubine directe	Pas d'interférence jusqu'à 420 µmol/L
Acide ascorbique	Pas d'interférence jusqu'à 25 g/L
Glucose	Pas d'interférence jusqu'à 10,6 g/L
Turbidité	Interférence positive à partir de 0,152 abs
Hémoglobine	Interférence positive à partir de 128 µmol/L

D'autres substances sont susceptibles d'interférer (voir § Limites)
Comparaison avec réactif du commerce :
Etude réalisée sur sérums humains (n=100) entre 5 et 400 UI/L
y = 0.9900 x + 0.2592 r = 0.9985
Stabilité à bords : les réactifs séparés sont stable 30 jours
Stabilité de la calibration : 30 jours
Effectuer une nouvelle calibration en cas de changement de lot de réactif, si les résultats des contrôles sont hors de l'intervalle établi, et après opération de maintenance.

CONTRÔLE DE QUALITE

- REF 95010 EXATROL-N Taux I
- REF 95011 EXATROL-P Taux II
- Programme externe de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :
- Au moins un contrôle par série
- Au moins un contrôle par 24 heures
- Changement de flacon de réactif
- Après opérations de maintenance sur l'analyseur

Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance, appliquer les actions suivantes :
1. Préparer un sérum de contrôle frais et répéter le test.
2. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un flacon de calibrant frais.
3. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, répéter le test en utilisant un autre flacon de réactif.

Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

MODE OPÉRATOIRE

Méthode manuelle :
Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante.

Réactif 1	800 µL
Réactif 2	200 µL
Mélanger, attendre 15 sec puis ajouter :	
Calibrateur, contrôle ou Spécimen	100 µL
Mélanger. Après 60 sec, mesurer la variation d'absorbance par minute (ΔAbs/min) pendant 180 sec.	

1. Les performances en technique manuelle devront être établies par l'utilisateur.
2. Les applications Kenza et d'autres propositions d'applications sont disponibles sur demande.

CALCUL

Avec multicalibrateur sérique :

$$\text{Activité ALT} = \frac{(\Delta\text{Abs/min})\ \text{Dosage}}{(\Delta\text{Abs/min})\ \text{Calibrant}} \times \text{Activité du Calibrant}$$

Avec facteur théorique :

Activité en U/L = ΔAbs/min x Facteur

$$\text{Facteur} = \frac{\text{VR} \times 1000}{6.3 \times \text{VE} \times \text{P}}$$

Où :
VR = Volume réactionnel total en mL
VE = Volume Echantillon en mL
6.3 = Coefficient d'extinction molaire du NADH à 340nm
P = Trajet optique en cm.

Exemple, en technique manuelle,
(1 cm de trajet optique, à 37°C, 340 nm) :

UI/L = (ΔAbs/min) x 1746

$$\mu\text{Kat/L} = \frac{\text{UI/L}}{60}$$

REFERENCES

(1) *TIETZ N.W. Textbook of clinical chemistry. 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 652-657*
(2) *Clinical Guide to Laboratory Test. 4th Ed., N.W. TIETZ (2006) p. 64-67*
(3) *YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical laboratory Tests. 4th Ed. (1995) p. 3-6 à 3-16.*
(4) *HENRY R. J. et al., Am J clin Path (1960), 34, 398*
(5) *Bergmeyer HU., et al. Clin. Chem. (1978), 24, p.58-73*
(6) *IFCC Method for L-Alanine aminotransferase. J Clin. Chem., Clin. Biochem.(1986), 24, p.481-495).*
(7) *MURRAY RL., « Alanine aminotransferase » in clinical chemistry. Theory, analysis, and correlation.Kapan LA, Pesce AJ, (Eds), CV Mosby St Louis (1984) : 1090*

Annexe 03-c : PAL méthode technique bio labo

CALIBRATION

- REF 95015 Multicalibrator *traçable sur ERM-AD454k*

La fréquence de calibration dépend des performances de l'analyseur et des conditions de conservation du réactif

INTERVALLES DE REFERENCE (2)

	(UI/L) 37°C
Nouveau nés, enfants	13-45
Hommes	10-40
Femmes	7-35

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres intervalles de référence pour la population concernée.

PERFORMANCES

Sur analyseur Kenza 240TX, 37°C, 340 nm

Domaine de mesure : entre 10 et 390 UI/L

Limite de détection : environ 9 UI/L.

Précision :

Intra-série N = 20	*Taux bas*	*Taux moyen*	*Taux élevé*
Moy (UI/L)	19,9	55,6	185,7
S.D. UI/L	0,9	2,0	2,5
C.V%	4,3	3,6	1,4

Inter-série N = 20	*Taux bas*	*Taux moyen*	*Taux élevé*
Moy (UI/L)	19,7	55,6	185,0
S.D.UI/L	1,0	2,5	5,0
C.V%	4,9	4,6	2,7

Sensibilité analytique : approx. 0,0066 abs/min pour 10 UI/L

Interférences :

Bilirubine totale	Interférence négative à partir de 219 µmol/L
Bilirubine directe	Pas d'interférence jusqu'à 420 µmol/L
Acide ascorbique	Pas d'interférence jusqu'à 25 g/L
Glucose	Pas d'interférence jusqu'à 10,6 g/L
Turbidité	Interférence positive à partir de 0,152 abs
Hémoglobine	Interférence positive à partir de 128 µmol/L

D'autres substances sont susceptibles d'interférer (voir § Limites)

Comparaison avec réactif du commerce :

Etude réalisée sur sérums humains (n=100) entre 5 et 400 UI/L

y = 0.9900 x + 0.2592 r = 0.9985

Stabilité à bords : les réactifs séparés sont stable 30 jours

Stabilité de la calibration : 30 jours

Effectuer une nouvelle calibration en cas de changement de lot de réactif, si les résultats des contrôles sont hors de l'intervalle établi, et après opération de maintenance.

CONTRÔLE DE QUALITE

- REF 95010 EXATROL-N Taux I
- REF 95011 EXATROL-P Taux II
- Programme externe de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :

- Au moins un contrôle par série
- Au moins un contrôle par 24 heures
- Changement de flacon de réactif
- Après opérations de maintenance sur l'analyseur

Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance, appliquer les actions suivantes :

1. Préparer un sérum de contrôle frais et répéter le test.
2. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un flacon de calibrant frais.
3. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, répéter le test en utilisant un autre flacon de réactif.

Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

MODE OPÉRATOIRE

Méthode manuelle :

Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante.

Réactif 1	800 µL
Réactif 2	200 µL
Mélanger, attendre 15 sec puis ajouter :	
Calibrateur, contrôle ou Spécimen	100 µL
Mélanger. Après 60 sec, mesurer la variation d'absorbance par minute (ΔAbs/min) pendant 180 sec.	

1. Les performances en technique manuelle devront être établies par l'utilisateur.
2. Les applications Kenza et d'autres propositions d'applications sont disponibles sur demande.

CALCUL

Avec multicalibrateur sérique :

$$\text{Activité ALT} = \frac{(\Delta\text{Abs/min}) \text{ Dosage}}{(\Delta\text{Abs/min}) \text{ Calibrant}} \times \text{Activité du Calibrant}$$

Avec facteur théorique :

Activité en U/L = ΔAbs/min x Facteur

$$\text{Facteur} = \frac{\text{VR} \times 1000}{6.3 \times \text{VE} \times \text{P}}$$

Où :
VR = Volume réactionnel total en mL
VE = Volume Echantillon en mL
6.3 = Coefficient d'extinction molaire du NADH à 340nm
P = Trajet optique en cm.

Exemple, en technique manuelle,
(1 cm de trajet optique, à 37°C, 340 nm) :

UI/L = (ΔAbs/min) x 1746

$$\mu\text{Kat/L} = \frac{\text{UI/L}}{60}$$

REFERENCES

(1) *TIETZ N.W. Textbook of clinical chemistry, 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 652-657*
(2) *Clinical Guide to Laboratory Test, 4th Ed., N.W. TIETZ (2006) p. 64-67*
(3) *YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical laboratory Tests, 4th Ed. (1995) p. 3-6 à 3-16.*
(4) *HENRY R. J. et al., Am J clin Path (1960), 34, 398*
(5) *Bergmeyer HU., et al. Clin. Chem. (1978), 24, p.58-73*
(6) *IFCC Method for L-Alanine aminotransferase. J Clin. Chem., Clin. Biochem.(1986), 24, p.481-495).*
(7) *MURRAY RL., « Alanine aminotransferase » in clinical chemistry. Theory, analysis, and correlation.Kapan LA, Pesce AJ, (Eds), CV Mosby St Louis (1984) : 1090*

Annexe 04 : Les certificats administratifs du stage

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

ولايـــــة ادرار
المؤسسة الاستشفائية المتخصصة في أمراض السرطان بادرار
المديرية الفرعية لادارة الوسائل
مكتب تسيير الموارد البشرية والمنازعات.
رقم: 168/م ا م أس/2022

شهـــادة إداريـــة

يشهد السيد مدير المؤسسة الاستشفائية المتخصصة في أمراض السرطان (مركز مكافحة السرطان بادرار) بأن الطالب(ة): **أعومري عائشة**، المولودة بتاريخ **1999/09/16** تيطاوين لخراص، بصفتها متربص (ماستر علوم بيولوجية) قد أجرت تربص بمصلحة الاورام السرطانية ابتداء من 2022/03/08 الى غايـــة 2022/04/07

سلمت هذه الشهادة للمعني (ة) بناء على طلبه (ها) لاستعمالها في حدود ما يسمح به القانون.

ادرار في ... 18 ...

المديـــر

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

ولايـــــة ادرار
المؤسسة الاستشفائية المتخصصة في أمراض السرطان بادرار
المديرية الفرعية لادارة الوسائل
مكتب تسيير الموارد البشرية والمنازعات.
رقم: 169/م ا م أس/2022

شهـــادة إداريـــة

يشهد السيد مدير المؤسسة الاستشفائية المتخصصة في أمراض السرطان (مركز مكافحة السرطان بادرار) بأن الطالب(ة): **بعومري ميمونة**، المولودة بتاريخ **1989/12/02** بن طلحة، تسابيت، بصفتها متربص (ماستر علوم بيولوجية) قد أجرت تربص بمصلحة الاورام السرطانية ابتداء من 2022/03/08 الى غايـــة 2022/04/07

سلمت هذه الشهادة للمعني (ة) بناء على طلبه (ها) لاستعمالها في حدود ما يسمح به القانون.

ادرار في ... 18 ...

المديـــر

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

ولايـــــة ادرار
المؤسسة الاستشفائية المتخصصة في أمراض السرطان بادرار
المديرية الفرعية لادارة الوسائل
مكتب تسيير الموارد البشرية والمنازعات.
رقم: 170/م ا م أس/2022

شهـــادة إداريـــة

يشهد السيد مدير المؤسسة الاستشفائية المتخصصة في أمراض السرطان (مركز مكافحة السرطان بادرار) بأن الطالب(ة): **دوار فاطمة الزهراء**، المولودة بتاريخ 1993/08/22 وهران، بصفتها متربص (ماستر علوم بيولوجية) قد أجرت تربص بمصلحة الاورام السرطانية ابتداء من 2022/03/08 الى غايـــة 2022/04/07

سلمت هذه الشهادة للمعني (ة) بناء على طلبه (ها) لاستعمالها في حدود ما يسمح به القانون.

ادرار في ... 18 ...

المديـــر

ملخص

سرطان الثدي مرض يتطلب الحذر الشديد والمتابعة العميقة.

في المجتمع الجزائري بشكل عام، شهد هذا المرض زيادة مقلقة، لذلك تبنت الدولة الجزائرية إستراتيجية وطنية للمكافحة ضد هده الأنواع.

يرتبط خطر الإصابة بسرطان الثدي بالعديد من العوامل ، بما في ذلك العمر والوزن (السمنة) والوراثة ؛ طريقة الحياة وبالتأكيد التشخيص في الوقت المناسب.

بفضل دراستنا المنجزة في مركز مكافحة السرطان بأدرار، استنتجنا أن التحليلات الكيميائية الحيوية للدم (ALT ، AST و PAL)تعتبر معايير مهمة للتشخيص و متابعة الحالة و تطور هدا المرض وأيضا للتحقق ما إذا كانت هناك أثار ثانوية,.ومنه تحقق الهدف الأساسي من الدراسة والمتمثل في تحديد ومعرفة قيمة هذه التحليلات .

في النهاية، يظل الاكتشاف المبكر هو الحل الوحيد لتفادي كل الضرر ، ويقدم وسيلة فعالة لعلاج بعض الحالات.

الكلمات المفتاحية : CLCC,التحاليل بيوكيميائية,AST, ALT, التشخيص المبكر.

Résumé

Le cancer du sein est une maladie qui doit une prudence particulière et un suivi profond.

Dans la société algérienne en générale cette maladie a connu une augmentation alarmante, par conséquent, l'état Algérien a adopté une stratégie nationale de lutte.

L'évolution du cancer du sein est lié à de nombreux facteurs, notamment l'âge,le poids (obésité), la génétique ; le mode de vie et certainement le diagnostique dans le temps adéquat.

Grâce à notre étude qui a été réalisé au niveau du centre de lutte contre le cancer, nous avons déduit que les analyses biochimiques sanguines employées (ALT, AST et PAL) sont des paramètres très sensibles et très exigeants dans le but du suivi : l'état d'avancement du cancer du patient (e) et même pour contrôler s'il y'aura des effets secondaires du médicament, par conséquent on a réussi de comprendre la valeur de ce genre d'analyse.

Au final, le dépistage précoce reste la seule solution pour éviter tous les dégâts, et représente un moyen efficace pour le traitement de certains cas.

Mots clés : CLCC, Analyses Biochimiques, ALT, AST, dépistage précoce

Abstract

Breast cancer a disease that requires particular caution and in-depth follow-up.

In the Algerian society in general this disease has experienced an alarming increase; therefore, the Algerian state has adopted a national control strategy.

The risk of breast cancer is linked to many factors, including age, weight (obesity), genetics;the way of life and certainly the diagnosis in the adequate time.

Thanks to our study at the center of wrestling against the cancer, we have deduced that the blood biochemical analyzes followed (ALT, AST and PAL) are very sensitive and very demanding parameters for the purpose of follow-up: the state of health, the progress of the cancer of thepatient and even to check if there will be side effects of the drug. So we managed to understand the value of this kind of analysis
In the end, early detection remains the only solution to avoid all the damage, and presents an effective means for the treatment of certain cases.

Key words: CCLC, biochemical analyzer, AST,ALT, early diagnosis.