

N°d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIÈNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

## ***Mémoire***

**De fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Science de la nature et de la vie (S.N.V)

**Filière :** Biologie

**Spécialité :** Biologie et Pathologie Cellulaire

**Intitulé du thème :**

La neutropénie fébrile poste chimiothérapie chez les  
femmes atteintes de cancer du sein

« **Étude bibliographique** »

**Présenté par :** Melle ABDAOUI Ahlam

**Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :**

**Président de jury :** Mr BENABDERRAHMANE Mokhtar (M.C.A / UDL/ SBA)

**Examineur :** Mme ZEGGAI Souad (M.A.A / UDL/ SBA)

**Promoteur :** Mr DIAF Mustapha (M.C.A / UDL/ SBA)

**Co-Promoteur :** //

**Année universitaire 2019 - 2020**

**Session : « Septembre »**

# Remerciements

*Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de ma formation et qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce mémoire.*

*Je voudrais dans un premier temps remercier, mon encadrant Monsieur D.F.A.F., enseignant à l'Université de Djilali Liabes à Sidi Bel Abbès, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.*

*Je remercie également les membres de jury et toute l'équipe pédagogique de l'Université de Djilali Liabes et les intervenants professionnels responsable de ma formation.*

*Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à mes parents, pour leur soutien constant et leurs encouragements afin de réaliser ce travail.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à : A mes parents . Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*A toute ma famille, et mes amis,*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.*

## *Résumé*

La neutropénie fébrile poste-chimiothérapie est une complication sévère des traitements anticancéreux. Elle fait l'objet de recommandations visant aussi bien la prise en charge thérapeutique que préventive. Notre objectif était d'étudier le profil épidémiologique, clinique, paraclinique et thérapeutique des femmes atteintes du cancer du sein et présentant une neutropénie fébrile poste-chimiothérapie au niveau de l'Établissement Public Hospitalière de Maghnia de la wilaya de Tlemcen.

En raison de la pandémie mondiale (COVID-19) qui à entraîné l'interdiction définitive de tous travaux pratique au sein des établissements de santé, nous n'avons pas été en mesure de mener notre étude au niveau de l'hôpital de Maghnia.

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de la prise en charge du cancer, et en dépit de l'attention particulière qu'on lui consacre dans notre pays, la survenue de la neutropénie fébrile poste-chimiothérapie reste un évènement redoutable particulièrement en cas de cancer du sein. Le recours à des thérapeutiques multiples et intenses est efficace ; mais peut aussi engendrer la « sélection des résistances ». Ainsi, la mise en place des mesures préventives basées sur l'évaluation du risque des complications sévères capitale.

**Mots clé :** neutropénie fébrile, chimiothérapie, cancer du sein, femme.

# الملخص

قلة العدلات الحموية التي تلي العلاج الكيماوي هي مضاعفة خطيرة لعلاج السرطان، إنه موضوع توصيات تهدف إلى كل من الإدارة العلاجية و الوقائية. كان هدفنا هو دراسة الملامح الوبائية و السريرية و الفيزيائية و العلاجية للنساء المصابات بسرطان الثدي و اللاتي يعانون من قلة العدلات الحموية بعد العلاج الكيماوي على مستوى المؤسسة الاستشفائية العمومية بمغنية لولاية تلمسان.

بسبب الجائحة الصحية العالمية (COVID-19) التي تسببت في المنع من جميع الأعمال التطبيقية داخل المؤسسات الاستشفائية فإننا لم نتمكن من إجراء دراستنا على مستوى المستشفى.

إنه و على الرغم من التقدم الذي تم إحرازه في مجال رعاية مرضى السرطان في بلادنا و الاهتمام الذي توليه لهذه الفئة؛ إلا أن حدوث قلة العدلات الحموية بعد العلاج الكيماوي يظل المشكل الأصعب الذي يواجه الطاقم الطبي خلال متابعة المرضى خاصة حالات سرطان الثدي. إن استخدام العلاجات المتعددة فعال، لكن يمكن أن تولد "اختيار المقاومات" و بالتالي فإن تنفيذ التدابير الوقائية على أساس تقييم مخاطر المضاعفات أمر ضروري.

**الكلمات المفتاحية :** قلة العدلات الحموية، العلاج الكيماوي، سرطان الثدي، المرأة.

## *Abstract*

The post-chemotherapy febrile neutropenia is the most complication in breast cancer treatment, it is a question which recommends to level at both therapeutic and preventive management. Our objective is to study the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic profil of women with breast cancer and suffering by post-chemotherapy febrile neutropenia at Maghnia PHE in the willaya of Tlemcen.

Due to the global pandemic (COVID-19) witch resulted the definitive ban to the all practical works in health establishment, we were not able to continued our study at Maghnia hospital.

Despite the progress made in the field of cancer care and despite the special attention devoted to it in our country, the occurrence of post-chemotherapy febrile neutropenia remains a formidable event particularly in cases of breast cancer. The use of multiple and intense therapies is effective but we can also, generate the "resistances selection". Plus, the implementation of preventive mesures based on the assessment of risk complications is essential.

**Keywords :** febrile neutropenia, chemotherapy, breast cancer, woman.

## *Liste d'abréviation*

AC : doxorubicine et cyclophosphamide

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ATP : Adénosine Triphosphate

ATB : antibiotique

CM : compartiment de maturation

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMF : cyclophosphamide plus methotrexate et fluorouracile

CP : compartiment de prolifération

CS : cancer du sein

CSs : cellules souches

CT : chimiothérapie

ESMO : European Society Medical for Oncology

FAC : fluorouracile plus doxorubicine et cyclophosphamide

FEC : fluorouracile plus epirubicine et cyclophosphamide

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

G-CSF : Granulocyte colony stimulating factor

IDSA : Infectious Diseases Society of America

NF : Neutropénie fébrile

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PC : polynucléaires circulants

PM : polynucléaires marginés

PNN : polynucléaires neutrophiles

EPH : Public Hospital Establishment

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE : récepteur d'œstrogène

RH : récepteur hormonal

RP : récepteur de prolactine

S : polynucléaires

THS : traitement hormonal substitutif

## *Liste des figures*

**Figure 1 :** Anatomie du sein normal

**Figure 2 :** Évolution du taux d'incidence du CS à Tlemcen [2003-2013]

**Figure 3 :** Les cellules épithéliales au niveau canalaire ou lobulaire

**Figure 4 :** Les symptômes du CS chez la femme

**Figure 5 :** Les parties du sein touchées par le CS

**Figure 6 :** Classification clinique du CS

**Figure 7 :** Les voies centrales les plus utilisées en cas de CT

**Figure 8 :** La synthèse des PNN

**Figure 9 :** Schéma de la granulopoïèse

**Figure 10 :** (A). vu par microscope optique après coloration Giemsa d'une PNN G\*40 ; (B). schéma de PNN

**Figure 11 :** La fonction des PNN dans l'organisme

## *Liste des tableaux*

**Tableau 1.** Exemples du CS héréditaire

**Tableau 2.** La classification moléculaire du CS

**Tableau 3.** Indication des traitements systématiques

**Tableau 4.** L'aspect cytologique du PNN en cour de leurs développements

**Tableau 5.** Liste non exhaustive du contenu des granulations (protéine ancrées dans les membranes et liées à la matrice des granulations)

**Tableau 6.** Les grades de NF

**Tableau 7.** Degré de risque d'infection grave chez les patients atteints de neutropénie fébrile

# Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Résumé

الملخص

Abstract

Table de matière

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

## **Chapitre 1.** Le cancer du sein

1.1. Généralité sur le cancer du sein

1.2. Anatomie et la fonction du sein

1.3. Le cancer du sein

1.3.1.Épidémiologie du cancer du sein

1.3.2. Le cancer du sein chez la femme

1.3.3. Les symptômes du cancer du sein

1.3.4. Les facteurs de risques

1.3.5. Génétique du cancer du sein

a. Types histologiques

b. Stade TNM

c. La classification moléculaire du cancer du sein

1.3.6. Le cancer du sein en biochimie

## 1.4. Traitement du cancer du sein en Algérie

### 1.4.1. Chimiothérapie adjuvante

#### a. Les indications de la chimiothérapie adjuvante

### 1.4.2. Chimiothérapie néo-adjuvante

#### b. Protocoles de chimiothérapie

### 1.4.3. Effets indésirables de la chimiothérapie

## **Chapitre 2.** La neutropénie fébrile post chimiothérapie

### 2.1. Généralités

### 2.2. Synthèse des neutrophiles

### 2.3. La structure des neutrophiles

### 2.4. La fonction des neutrophiles

#### 2.4.1. Phagocytose

#### 2.4.2. Bactéricides

#### 2.4.3. Polynucléaire neutrophiles et l'inflammation

#### 2.4.4. Polynucléaire neutrophiles et les lymphocytes T

### 2.5. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie

#### 2.5.1. Épidémiologie

#### 2.5.2. La neutropénie fébrile post chimiothérapie et les tumeurs solides

#### 2.5.3. Les principales complications de la neutropénie fébrile post chimiothérapie

#### 2.5.4. La relation entre les G-CSF, le cancer du sein, la chimiothérapie et la neutropénie fébrile

#### 2.5.5. Le traitement de la neutropénie fébrile post chimiothérapie

##### a. Anamnèse

##### b. Examen clinique

##### c. Examens paracliniques

##### d. Mesure d'hygiène hospitalière

## **Chapitre 3. Matériels & Méthodes**

3.1. Objectif de l'étude

3.2. Type de l'étude

3.3. La population ciblée

3.4. Le centre d'étude

3.5. Les paramètres qui devaient être étudié

**Conclusion**

**Références bibliographiques**

### **Introduction**

Le cancer du sein (CS) est un problème de santé majeure et le type de cancer le plus souvent diagnostiqué chez la femme dans le monde. Selon les statistiques d'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2018, 24,2 cas des femmes cancéreuses dans le monde sont touchées par le CS soit environ un sur quatre des nouveaux cas (OMS, 2018).

D'après Bertucci F et all. (2000), le CS vient au deuxième rang des causes de décès chez la femme dans le monde; se qui est confirmé par les statistiques d'OMS en 2018 où elle marqué 627.000 femmes décès par le CS se qui présente 15,0% du total des décès chez eux.

L'Algérie est l'un des payée où le CS chez la femme présente un problème actuel de santé publique avec 11847 cas est examiné en 2018 soit 40,7 % pour 100.000 habitas selon la base des données en ligne GLOBOCAN (GLOBACAN, 2018).

Malgré tout ses stratégies de lutte contre le CS en Algérie et les progrès réalisés dans sa prévention mais cette maladie est la cause de décès de 3367 femmes en 2018, où la plus par des femmes touchée sont entre l'âge de 0 à 49 ans (soit 6484 cas avec 1368 décès) (OMS, 2018). Selon APS en 2019, la plupart des femmes qui se présentent au niveau des services hospitalières pour les traitements sont des cas aux stades avancées où le traitement par chimiothérapie (CT) est obligatoire dans la majorité des cas (APS, 2019).

Alors que le patient qui reçoit un agent chimiothérapeutique à le risque de recevoir des vastes effets négatifs qui sont malheureusement fréquents. Étant donné la complexité de la maladie, la plupart des femmes reçoivent des schémas thérapeutiques multi drogues souffrent en plus des effets chimiothérapeutiques indésirables restent difficiles à traiter se qui fait l'obligation d'arrêter l'exposition au traitement pour gérer la toxicité sévère de CT (Zhanna L et al, 2014).

Parmi les complications sérieuses de la poste CT anticancéreuse chez les femmes atteintes par le CS est la neutropénie fébrile (NF), cette dernière présent la première cause de décès se qui présente la majorité des cas rencontrés aux urgences hospitalière se qui pose une grande charge pour ses établissements (Freifeld EJ et al., 2010 ; Villafuerte-Gutierrez P et al., 2014). Et plus qu'un retard de la prise en charge du patient donc un coût plus élevé (Jean-philippe T., 2018).

Selon plusieurs auteurs, une diminution du taux des neutrophiles touche 10 à 50 % des femmes avec CS sous CT se qui donne une mortalité respective de l'ordre de 5 et 11 % dans le monde. Ceci explique l'intérêt de l'anamnèse, de l'évaluation clinique et des examens complémentaires afin d'identifier la (les) source(s) d'infection et d'administrer rapidement l'antibiothérapie empirique la plus appropriée ( Freifeld EJ et al., 2010 ; Denaurois J et al., 2010 ; Villafuerte-Gutierrez P et al., 2014 ; André S et al., 2010).

## **Introduction**

D'après Perron T et al et al (2014), il faut que la première dose d'antibiotique (ATB) doit être donnée dans l'heure suivant de l'arrivée du malade aux urgences pour ne pas le perdre sachons que chaque heure supplémentaire passée sans ATB augmente la mortalité à 28 jours de 18 % (Perron T et al., 2014).

[Baba Ahmed-Kazi Tani Z](#) et [Arlet G](#) au cours de la dernière décennie, ont constaté une augmentation significative de la résistance aux ATB à cause de leurs surutilisation dans la population algérienne (Baba Ahmed Kazi Tani et Arlet G, 2014). Plus particulièrement les femmes avant atteint de CS et même pendant leurs traitements par CT, l'administration répétée d'ATB par les patients sous CT crée des conditions «une pression de sélection» favorisant l'acquisition et la dissémination de souches résistantes aux ATB se qui augmente le risque d'avoir une NF poste CT aussi bien une équipe de Besançon a montré récemment, un impact des chimiothérapies anticancéreuses sur l'induction du système SOS bactérien associé à une augmentation du taux de mutants résistants à certains antibiotiques se qui influe sur le taux des neutrophiles après un simple contacte du système immunitaire avec un agent pathogène au cours de la prise en charge de la patiente touché par le CS (Meunier A et al., 2019).

Notre objectif est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, para-clinique et thérapeutique des femmes atteintes de cancer du sein et présentant une neutropénie fébrile poste chimiothérapie au niveau de l'EPH de Maghnia de la wilaya de Tlemcen.

## Chapitre 1. Le cancer du sein

### **Chapitre 1. Le cancer du sein**

#### **1.1. Généralité sur le cancer du sein**

En 2018, l'OMS souligne sur son site officiel que le CS a touché 2.088.849 femmes dans le monde avec 626.679 cas de décès, pour la même année seul l'Afrique a marqué 168.690 nouveau cas de CS et 74.072 femmes décès par ce type du cancer. Plus particulièrement en Algérie l'OMS a déclaré que 11.847 soit 40,7% des femmes sont touchées par le CS en 2018 avec 3367 décès pour la même année (GLOBOCAN, 2018).

En plus de ses statistiques l'OMS en 2018, a constaté qu'en Algérie la tranche d'âge la plus touchée sont les femmes préménopausé (entre 0 à 49 ans) avec 6484 nouveau cas par rapport 5363 cas entre l'âge de 50 ans à plus de 85 ans avec une mortalité respective de l'ordre de 1368 et 1999 femmes (GLOBOCAN, 2018).

D'après DeNittis A et al., les cellules de l'organisme dans le cas normal se multiplient de manière contrôlée. Elles se divisent lorsque nécessaire et meurent lorsqu'elles sont divisées de manière incontrôlable ou lorsqu'elles sont endommagées. Une fois, les cellules se multiplient de façon anormale dans un tissu sain, cela mène à la formation d'une masse appelée tumeur. Il existe deux types de tumeurs, les bénignes et les malignes ou cancéreuses (Denittis A et al., 2002).

D'après Pasternak j.j., un cancer est souvent classer en fonction de son site d'apparition initial (primaire). Tous les cancers sont le résultat de mutations dans des gènes qui participent au contrôle des processus impliqués dans la croissance cellulaire normale, dans la limitation de la prolifération cellulaire ou dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) endommagé qui est le cas aussi dans CS (Tableau 1) (Pasternak J.J, 2003).

## Chapitre 1. Le cancer du sein

**Tableau 1.** Exemples du CS héréditaire (Pasternak, 2003)

Syndrome cancéreux	Cancer primaire	Localisation chromosomique	Symbole du gène	Fonction normale du produit du gène
Syndrome de Li-Fraumeuni	Sarcome, cancer du sein	17p13.1	TP53	Facteur de transcription, réponse à une lésion de l'ADN, régulation du cycle
Cancer du sein héréditaire de type 1	Cancer du sein	17q21	BRCA1	Facteur de transcription, réparation de l'ADN
Cancer du sein héréditaire de type 2	Cancer du sein	13q12	BRCA2	Facteur de transcription, réparation de l'ADN
Syndrome de von hippel-lindau (VHL)	Cancer du sein	3p25	VHL	Régulation de l'élongation de la transcription
Cancer héréditaire de la papille rénale (HPRC)	Cancer du sein	7q31	MET	Récepteur transmembranaire
Maladie de Cowden	Cancer du sein,	10q23	PTEN	Homologue de la phosphatase/tensine

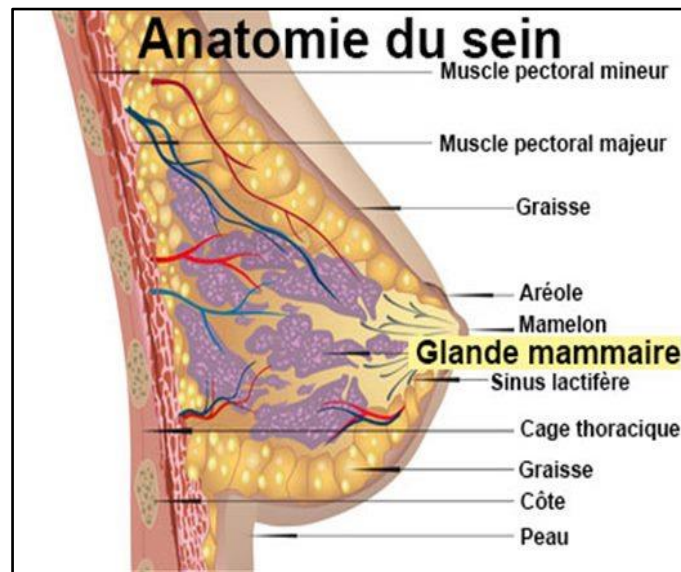
La croissance continue des cellules cancéreuses au niveau du sein de la femme provoque des lésions tissulaires sévères, des défaillances physiologiques et finalement le décès, pour cela le rôle de l'oncologue est important où il consiste à poser un diagnostic, à proposer le traitement approprié (chirurgie, radiothérapie, CT, hormonothérapies, médicaments ciblés et immunothérapie) et à faire les suivis concernant l'évolution de la maladie. (Pasternak J.J, 2003).

### 1.2. L'anatomie et la fonction du sein

Le sein est composé de la glande mammaire proprement dite, de tissu conjonctif, de tissu adipeux, de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de nerfs et des ligaments suspenseurs du sein (Desjardins, 2010).

L'intérieur de chaque glande mammaire se compose de 15 à 20 lobes disposés en cercles et séparés par des tissus adipeux et des bandes de tissu conjonctif appelées ligaments suspenseurs du sein qui servent de soutien à ce dernier. Chaque lobe se subdivise en compartiment plus petits, appelés lobules, c'est là que se trouvent les alvéoles de la glande mammaire, qui abritent les glandes sécrétrices du lait. Le lait sécrété passe des alvéoles de la glande mammaire à une série de tubules qui s'ouvrent dans le mamelon (Figure 1) (Tortora G.J & Derrickson B., 2010).

## Chapitre 1. Le cancer du sein



**Figure 1.** Anatomie du sein normale (CAROLINE C., 2019).

À la naissance, les glandes mammaires sont sous-développées et forment de légères élévations sur la poitrine. À la puberté, sous l'influence des oestrogènes et de la progestérone, les seins de la femme commencent à grossir. Le système de conduit atteint sa maturité et de la graisse s'accumule, ce qui accroît la taille des seins.

Selon Tortora G.J & Derrickson B., La fonction de la glande mammaire est de synthétiser, sécréter et éjaculer le lait, un phénomène associé à la grossesse et à l'accouchement (Tortora G.J & Derrickson B., 2010).

### **1.3. Le cancer du sein**

#### **1.3.1 Épidémiologie du cancer du sein**

Le CS est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans le monde (24,2%, soit environ un sur 4 cas de tous les nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les femmes dans le monde sont des CS, et le cancer est le plus fréquent dans 154 des 185 pays inclus dans GLOBOCAN 2018 (GLOBACAN, 2018).

Selon OMS Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde, représentant environ 9,6 millions de décès en 2018, où il vient au cinquième rang des causes de décès chez les femmes seulement on estime que 627 000 femmes sont décédées d'un CS, soit environ 15% de tous les décès par cancer chez les femmes (OMS., 2018).

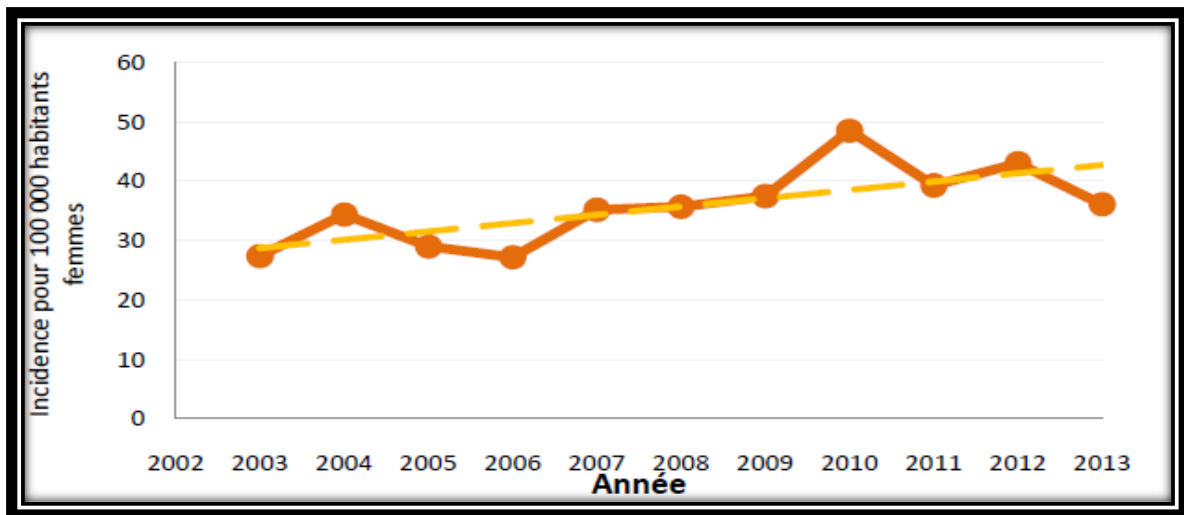
En Afrique 168 690 femmes sont touchées par le CS par 100 000 habitas avec 74 072 femmes décédé en 2018 (GLOBACAN, 2018).

## Chapitre 1. Le cancer du sein

Le CS représente un problème majeur de santé publique dans les 3 pays du Maghreb (Tunisie, Maroc et Algérie) où les données épidémiologiques sont presque similaires dans ses pays. Actuellement, l'incidence du CS est plus faible que dans les pays développés, mais augmente régulièrement, et les projections pour les années à venir prédisent que les taux seront plus proches des taux européens (Bannour I., 2018).

L'incidence du CS a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie entre 2003 et 2013, le taux standardisé est passé de 27,4 à 36,1 pour 100 000 habitants en 2013 (Figure 2). (Henaoui L., 2015).

Plus précisément en Algérie l'année 2018 a marquée une augmentation de 11 847 femmes touchée par le CS (soit 40,7 % pour 100 000 habitas) avec 3367 cas de décès soit 6484 femmes entre 0 à 49 ans et 1368 cas de décès et pour les femmes entre 50 à +85 ans GLOBACAN a constaté 5363 femmes touchées par se type du cancer avec 1999 cas de décès (GLOBACAN, 2018).



**Figure 2.** L'évolution du taux d'incidence du CS à Tlemcen [2003-2013] (HENAOU I., 2015).

### **1.3.2. Le cancer du sein chez la femme**

Le CS est une maladie hétérogène avec des variations d'une femme à l'autre en termes de temps et de croissances potentielles métastatiques. Le décès par cette pathologie est causé le plus souvent par une dissémination métastatique, rarement par l'évolution locale ou régionale.

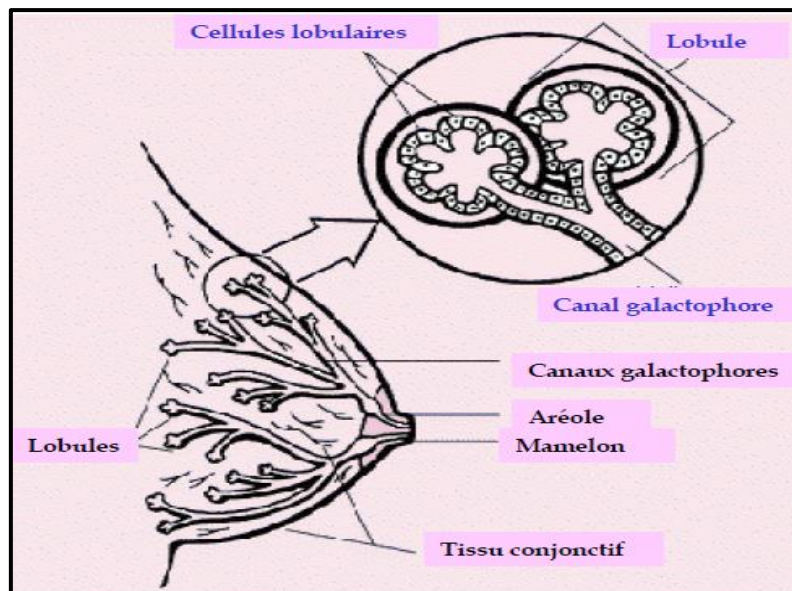
Le terme "carcinome" ou épithélioma est parfois utilisé, comme synonyme de "cancer". En réalité carcinome est un terme spécifique de morphologie microscopique (histologique) qui désigne les plus fréquents des cancers du sein d'origine épithéliale c'est-à-dire dérivant des unités sécrétoires (lobules) ou des canaux lactifères.

## Chapitre 1. Le cancer du sein

La notion de cancer du sein relève d'une nomenclature génétique qui fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire, qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif.

Le terme de CS ne désigne pas que les tumeurs malignes, potentiellement agressives, du sein tandis que le terme de "tumeur du sein" désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes.

Le CS est une prolifération maligne des cellules épithéliales au niveau canalaire ou lobulaire (Figure 3). Le CS humain est une maladie clonale : une seule cellule transformée, le résultat final d'une série de mutations somatiques, acquises ou germinales (héritées) peut exprimer le plein potentiel malin, dans une série d'événements qui se produisent d'une façon séquentielle et aléatoire (OMS., 1993).



**Figure 3.** Les cellules épithéliales au niveau canalaire ou lobulaire ([www.cancer.org](http://www.cancer.org))

Ainsi, le CS peut exister pendant une longue période comme maladie localisée non invasive (in situ) ou bien invasive mais pas métastatique ou invasive et métastatique (OMS., 1993).

### **1.3.3. Les symptômes du cancer du sein**

Selon l'institut national du cancer la liste ci-dessous des symptômes (Figure 4) ne signifie pas nécessairement qu'il s'agit d'un CS, mais si c'est le cas, il est important de se présenter à un oncologue afin de demander son avis médical. Il ne faut pas attendre et ne négliger aucun signe inhabituel de ses suivants :

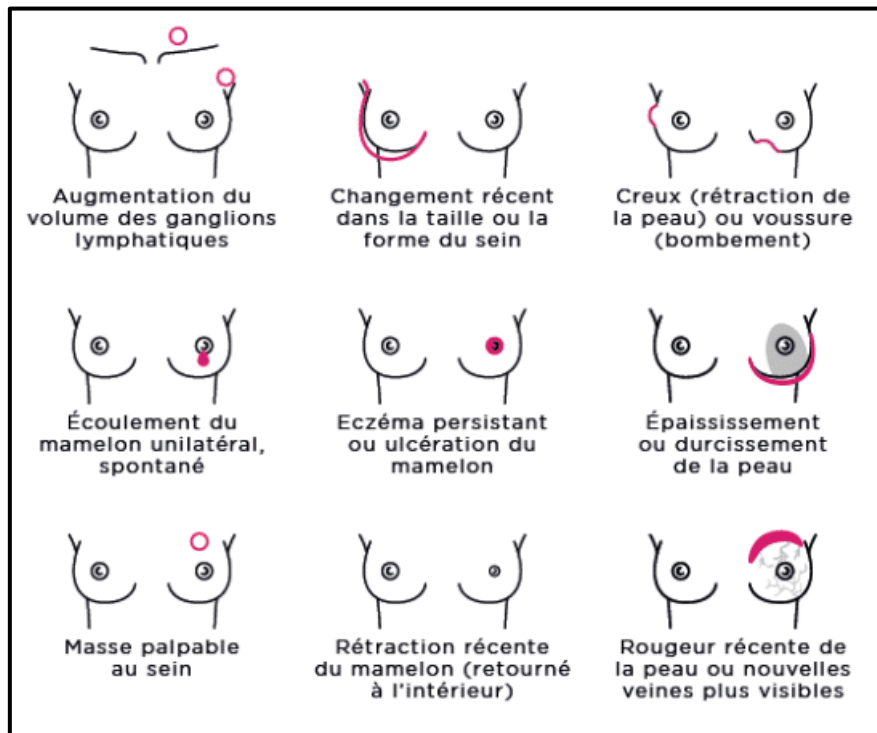
[Une boule dans un sein.](#)

## Chapitre 1. Le cancer du sein

[Des ganglions durs au niveau de l'aisselle \(sous le bras\).](#)

[Des modifications de la peau du sein et du mamelon.](#)

[Un changement de la taille ou de la forme du sein](#) (Ellis IO et al., 1992).



**Figure 4.** Les symptômes du CS chez la femme (Fondation cancer du sein du Québec)

### 1.3.4. Les facteurs de risques

Le lien entre le CS et toute une série de facteurs de risque a été démontré de manière indiscutable ; il s'agit notamment de l'âge, des antécédents familiaux et héréditaires, de certaines conditions hormonales, de styles de vie et de quelques facteurs environnementaux.

D'autres facteurs de risque sont encore à l'étude : tabagisme, alimentation riche en graisses et pauvre en fruits et légumes, l'utilisation de la pilule contraceptive et le traitement hormonal substitutif. Il semble enfin que l'allaitement prolongé au sein ait un effet protecteur ainsi que la pratique d'une activité physique régulière.

L'âge au moment de la ménarche constitue un risque. Les femmes ayant leur première menstruation à l'âge de 11 ans ou plus tôt ont un risque majoré par rapport à celles qui ont eu leurs premières règles à 15 ans ou plus de développer un CS pendant la période préménopausale.

Une première grossesse relativement «tardive» ( $\geq 30$  ans) semble augmenter le risque de CS avant la ménopause par rapport aux grossesses «précoces» ( $< 20$  ans). Le risque du CS

## **Chapitre 1. Le cancer du sein**

diminue à mesure que la parité augmente, toutefois cette protection a été observée uniquement pour les femmes ménopausées.

Les données concernant les contraceptifs oraux sont controversées. D'une part certains résultats laissent à penser que les pilules contraceptives sont associées à un faible risque de développer le CS, d'autre part les recherches indiquent que la pilule contraceptive réduit le risque de développer le cancer de l'ovaire. Le traitement hormonal substitutif (THS) augmente le risque de CS; ce risque augmente avec la durée du traitement.

Une histoire familiale de CS augmente le risque de CS. Ce risque augmente avec le nombre de parents au premier degré qui sont atteints.

La plupart des femmes avec des antécédents familiaux ne développeront pas un CS. Celles qui développeront la maladie seront probablement âgées de plus de 50 ans au moment du diagnostic.

Cinq à 10% seulement des cancers du sein peuvent être liés directement à des facteurs héréditaires. A peu près la moitié de ceux-ci sont attribuables à des anomalies (mutations) au niveau des gènes appelés BRCA. Toutefois, seule une petite proportion de femmes avec des antécédents familiaux est porteuse d'une mutation au niveau de ces gènes.

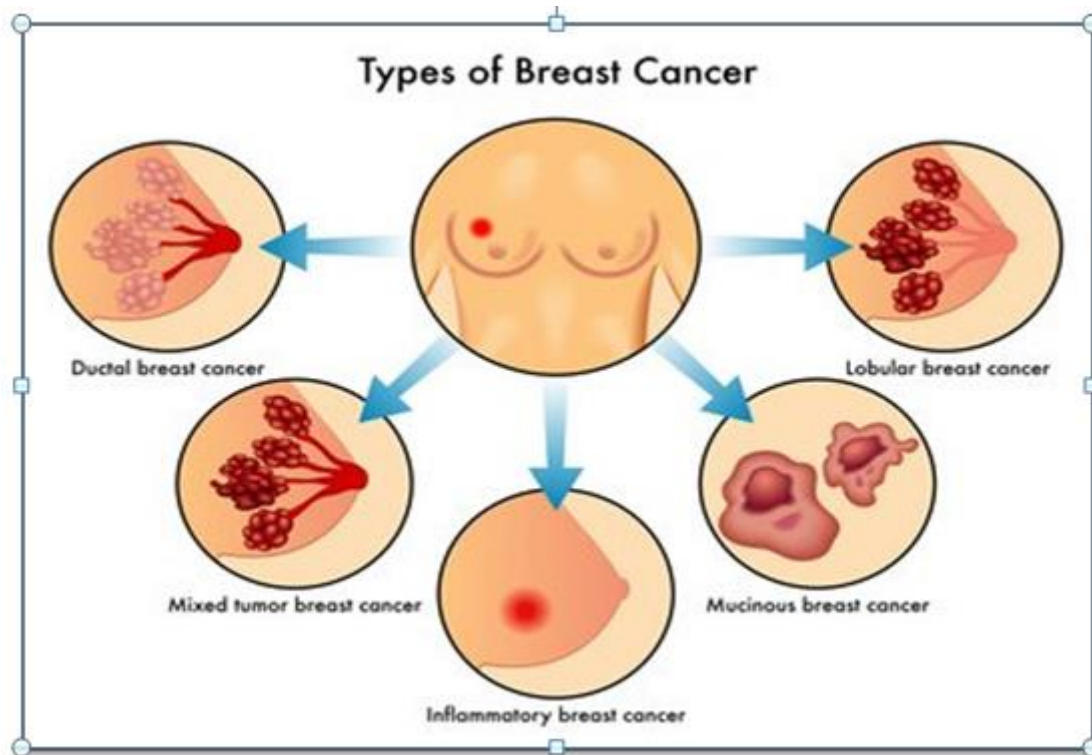
L'activité physique semble avoir un effet protecteur contre le CS mais uniquement chez les femmes ménopausées (Clavel-Chapelon F., 2002 ; Chie WC., 2000).

### **1.3.5. Génétique du cancer du sein**

#### **a. Types histologiques**

Le CS touche différentes parties dans le sein (Figure 5).

## Chapitre 1. Le cancer du sein



**Figure 5.** Les parties du sein touchées par le CS ([www.chimio-pratique.com](http://www.chimio-pratique.com)).

Les CS les plus fréquents (95%) sont les adénocarcinomes qui se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire. Le cancer est soit in situ (la membrane basale est intacte) soit infiltrant (la membrane basale est franchie).

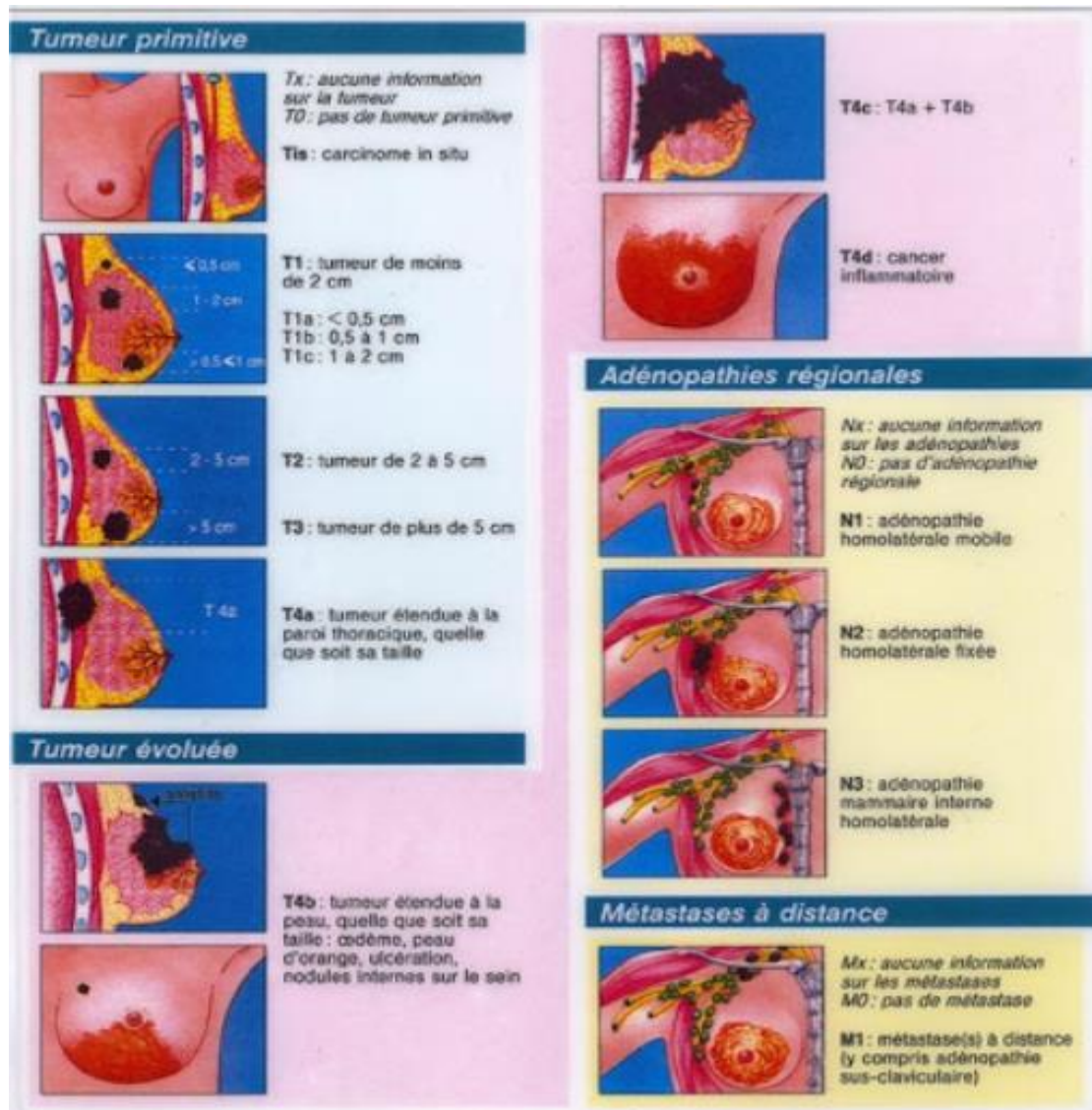
S'il s'agit d'un cancer lobulaire (15% des cancers), la tumeur se développe à partir des lobules et Lorsque l'on parle de carcinome canalaire (le plus fréquent 85%), c'est parce que la tumeur se développe dans les canaux galactophores. L'incidence des cancers canaux in situ (85 à 90% des cancers in situ) a nettement augmenté du fait du dépistage systématique. Après exérèse complète, son pronostic est bon avec un taux de survie de 95% à 10 ans (Fumoleau P & Mignard D., 2017).

### **b. Stade TNM**

Au diagnostic, le « stade TNM » permet d'évaluer l'étendue clinique de la maladie. Il est basé sur la taille de la tumeur, l'atteinte des ganglions lymphatiques et la présence éventuelle de métastases à distance du sein (Classification TNM du CS, 7e édition 2010, et stade UICC).

Les paramètres anatomo-pathologiques (sur biopsie et/ou pièce opératoire) sont essentiels à l'évaluation de l'agressivité tumorale (prolifération cellulaire) (Figure 6) et vont identifier les caractéristiques hormonales et biologiques prises en considération dans la stratégie thérapeutique médicamenteuse (Fumoleau P & Mignard D., 2017).

## Chapitre 1. Le cancer du sein



**Figure 6.** Classification clinique du CS (Umvf.omsn.osma.ru).

### c. La classification moléculaire du cancer du sein

La classification moléculaire du CS basée sur l'expression génique puis sur le profil protéique a permis de distinguer cinq groupes moléculaires: luminal A, luminal B, Her2/neu, basal-like et triple négatif (Tableau 2) (Abbass F et al., 2012).

## Chapitre 1. Le cancer du sein

**Tableau 2.** La classification moléculaire du CS (Ferhat R., 2016).

	RH	HER2	KI67
Luminal A	Positif (Score élevé)	Négatif	<14%
Luminal B	Positif	Négatif	>14%
HER2	Négatif	Positif	Taux élevé
HER2/Luminal	Positif	Positif	
Triple négatif	Négatif	Négatif	Taux élevé

Il n'existe pas à l'heure actuelle un taux inférieur à 10% pour le score du Ki67 qui est considéré comme faible et un taux supérieur à 30% est considéré comme élevé (Senkus E et al., 2015).

### **1.3.6. Le cancer du sein en biochimie**

Le dosage des marqueurs tumoraux (CA 15.3 et ACE) à visée diagnostique est recommandé, dans le cadre de la surveillance d'un traitement avec un taux de marqueur initialement élevé (Ferhat R., 2016).

### **1.4. Traitement du cancer du sein en Algérie**

Le diagnostic reposera sur les résultats des techniques suivantes: examen clinique (anamnèse, inspection et palpation), mammographie diagnostique, échographie, ponction à l'aiguille fine ou biopsie (micro-biopsie et/ou biopsie chirurgicale).

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et adressé au médecin traitant.

Le choix des différentes combinaisons de traitements est basé d'une part sur l'âge de la femme, la taille, type et grade histologique, stade et présence de récepteurs hormonaux.

En l'absence de méthodes efficaces en matière de prévention primaire, la seule mesure préventive disponible à l'heure actuelle est le dépistage. Dans ce cas plusieurs techniques sont proposées: auto-examen, examen clinique et mammographie (INCa., 2014).

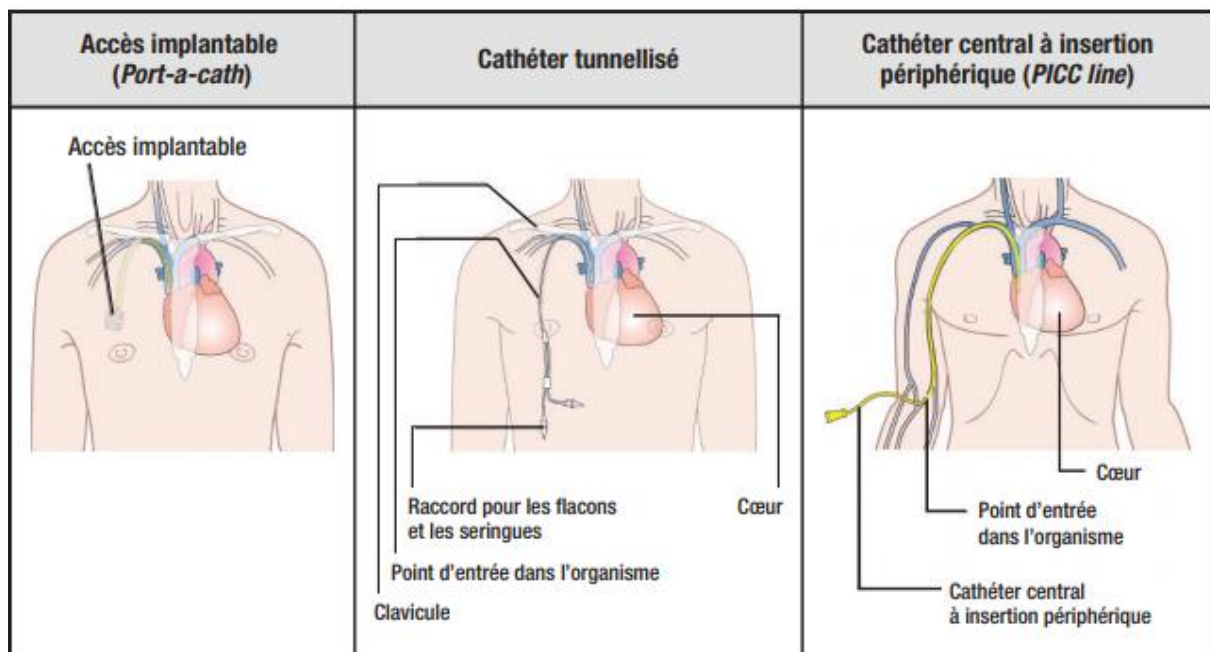
## Chapitre 1. Le cancer du sein

Le traitement d'un CS repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la CT (incluant les thérapies ciblées) et l'hormonothérapie. L'indication des différentes modalités thérapeutiques et leur séquence d'administration doivent être discutées dans le cadre d'une RCP.

Dans notre recherche nous sommes plus intéressés par la CT cette dernière est pour but de tuer les cellules tumorales résiduelles non détectables et de prévenir le risque de récurrence. La diminution du risque de rechute peut varier selon les cas de 5 % à plus de 50% (Lancet, 2005).

Elle doit être débutée 2 à 6 semaines après la chirurgie. Les études ont montré qu'au-delà de 8 semaines, la CT serait moins efficace (Lohrisch C et al., 2006).

Pour cela la réalisation de la CT passe par des voies centrales les plus utilisées pour que le traitement passe à la cellule cible correctement (Figure 7).



**Figure 7.** Les voies centrales les plus utilisées en cas de CT (cancerhelp.cancerresearchuk.org).

### 1.4.1. Chimiothérapie adjuvante

La CT adjuvante a essentiellement pour but de réduire le risque d'extension métastatique. La décision de CT reposera donc en premier lieu sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques précisés par l'analyse histologique (biopsie pré-opératoire et pièce opératoire).

## Chapitre 1. Le cancer du sein

D'autre part, l'indication de traitement devra aussi tenir compte de l'état général de la patiente et de la présence éventuelle de co-morbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement. Une évaluation oncogériatrique sera justifiée chez les femmes de plus de 70 ans (Adair F et al., 1974).

Les facteurs histopronostiques déterminants pour l'indication de CT sont :

Taille de la tumeur.

Grade d'Eston-Ellis (importance particulière de l'index mitotique).

Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP).

Le statut HER2.

L'indice de prolifération (en particulier Ki67).

Le statut ganglionnaire (Fischer B et al., 1988 & Brown RW et al., 1996).

### **a. Les indications de la chimiothérapie adjuvante**

Pour mieux comprendre cette prise en charge en Algérie voir le Tableau 3.

**Tableau 3.** Indication des traitements systémiques (Coates A.S et al., 2015).

TYPE	RECOMMANDATIONS	COMMENTAIRES
LUMINAL A	Hormonothérapie	Chimiothérapie indiquée dans les formes à haut risque : $\geq 4$ ganglions envahis, SBR grade III, Taille tumorale $\geq 5$ cm.
LUMINAL B (HER 2 négatif)	Hormonothérapie + chimiothérapie dans la majorité des cas	
LUMINAL B (HER 2 positif)	Chimiothérapie + trastuzumab+ hormonothérapie	
HER2 POSITIF	Chimiothérapie + trastuzumab	
TRIPLE NEGATIF	Chimiothérapie	Sauf certains types histologiques de Bon pronostic (adénoïde kystique ,apocrine, sécrétoire juvénile)

Les recommandations de la prise en charge de CS selon chaque type sont les suivants :

\*Cancer avec envahissement ganglionnaire

\*Cancer sans envahissement ganglionnaire (N- : pN0 ou pN0i+) avec au moins un des facteurs de mauvais pronostic suivants :

Grade II et RH+ si la prolifération est élevée

Grade III quelle que soit la taille.

Récepteurs hormonaux négatifs (RE et RP négatifs).

## Chapitre 1. Le cancer du sein

Tumeur  $\geq 5$  mm si HER2 est positif quels que soient le grade et les RH.

\*À âge  $< 35$  ans 50, quels que soient les facteurs histopronostiques sont considéré comme une indication systématique de CT (à discuter au cas par cas en RCP). (Rochefodière A et al., 1993).

### **1.4.2. Chimiothérapie néoadjuvante**

- Elle est indiquée dans les cancers inflammatoires et lorsque la taille de la tumeur mammaire ne permet pas un traitement conservateur d'emblée et que la clinique et la mammographie permettent d'envisager un geste conservateur après réduction tumorale par la CT.
- La CT comportera au minimum 6 cycles et devra associer anthracyclines et taxanes.
- Tous les cycles de CT seront administrés avant la chirurgie.
- En cas de surexpression de HER2, le trastuzumb doit être débuté en néoadjuvant en même temps que les taxanes.
- La réponse histologique complète est associée à une augmentation de la survie (Peto R et al., 2012).

### **1.4.3. Protocoles de chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante**

Les protocoles de CT en adjuvant sont ceux utilisés en néoadjuvant. En cas de non réponse à la CT néoadjuvante, discuter au cas par cas en RCP, une chirurgie et/ou CT de 2<sup>ème</sup> ligne et/ou une radiothérapie (Shao N et al., 2012).

#### **Pour les tumeurs HER2 négatif**

\*4 AC /4 Docetaxel : 4 cycles de Doxorubicine 60mg /m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg /m<sup>2</sup> suivis de 4 cycles de Docetaxel 100mg /m<sup>2</sup> , à raison d'un cycle tous les 21 jours.

\*4 AC/ PACLITAXEL : 4 cycles de Doxorubicine 60mg /m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg /m<sup>2</sup> tous les 21 jours suivis de 12 cycles de paclitaxel 80mg /m<sup>2</sup>.

\*3FEC/3DOCETAXEL : 3 cycles de Epirubicine 100mg /m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 500mg /m<sup>2</sup> + 5fluorouracile 500mg/ m<sup>2</sup> suivis de 3 cycles de Docetaxel 100mg /m<sup>2</sup> , à raison d'un cycle tous les 21 jours.

\*6TAC : 6 cycles de Doxorubicine 50mg /m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 500mg /m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg /m<sup>2</sup> , à raison d'un cycle tous les 21 jours (+facteurs de croissance).

6FAC : 6 cycles de Doxorubicine 50mg /m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 500mg /m<sup>2</sup> + 5 fluorouracile 5 00mg /m<sup>2</sup>, à raison d'un cycle tous les 21 jours.

## **Chapitre 1. Le cancer du sein**

\*6FEC : 6 cycles de Epirubicine 100mg /m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 500mg /m<sup>2</sup> + 5 fluorouracile 500mg /m<sup>2</sup>, à raison d'un cycle tous les 21 jours.

\*4AC : 4 cycles de Doxorubicine 60mg /m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg /m<sup>2</sup>, à raison d'un cycle tous les 21 jours

\*4TC : 4 cycles de Docetaxel 75 mg /m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg /m<sup>2</sup>, à raison d'un cycle tous les 21 jours.

\*6CMF : 6 cycles de Methotrexate 40mg /m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg /m<sup>2</sup> + 5 fluorouracile 600mg /m<sup>2</sup>, à raison d'un cycle tous les 21 jours (Bear HD et al., 2003) (Sparano JA et al., 2008 ; Martin M et al., 2005)

➤ Pour les tumeurs HER2 positif : Trastuzumab pendant 1 an

4 AC /4 : Docetaxel + trastuzumab

4 AC/ : Paclitaxel + trastuzumab

3FEC/3 : Docetaxel + trastuzumab

TCH : 6 cycles de Docetaxel 75 mg /m<sup>2</sup> + Carboplatine AUC 6, à raison d'un cycle tous les 21 jours + trastuzumab 6mg/ kg (Slamon D et al., 2011 ; Tolaney S al., 2013).

### **1.4.4. Effets indésirables de la chimiothérapie**

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

\*Prise de poids, fatigue ;

\*Anémie, neutropénie, thrombopénie, perturbation du bilan hépatique ;

\*Perte d'appétit, nausées ou vomissements, constipation ou diarrhée, gastralgies ;

\*Stomatites, aphtes ;

\*Alopécie, ongles abîmés ;

\*Perturbation du cycle menstruel, aménorrhée, infertilité ;

\*Douleurs musculaires, fourmillements dans les extrémités et perte de sensibilité des extrémités ;

\*Eruption cutanée, syndrome main-pied (irritation, sécheresse voire ulcérations au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds avec des sensations de fourmillements) ;

\*Toxicité cardiovasculaire à type de troubles du rythme, de péricardite, d'ischémie myocardique, d'insuffisance cardiaque.

\*L'utilisation de chambres implantables peut donner lieu à des complications locorégionales à type de phlébite ou d'infection (Institut national du cancer, 2019).

## **Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie**

### **Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la poste chimiothérapie**

#### **2.1. Généralités**

Les neutrophiles (granulocyte neutrophile, polynucléaire neutrophile (PNN), leucocyte neutrophile) constituent la classe de globules blancs (leucocytes) la plus abondante. Ils forment la première ligne de défense de l'organisme contre les agents pathogènes (Freifeld AG., 2011).

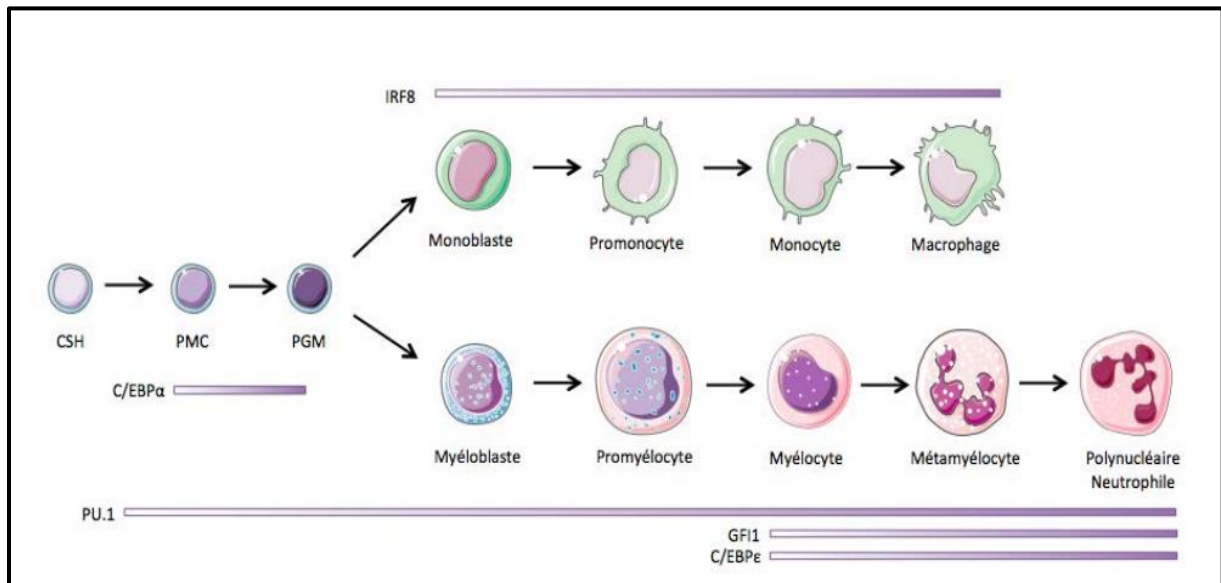
Selon l'Infectious diseases society of America (IDSA), la neutropénie fébrile (NF) est définie par une température orale  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  en une seule prise ou  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  pendant une durée  $> 1$  heure associée à un compte de PNN  $< 0,5 \times 10^9 / \text{l}$  ou pouvant le devenir dans les prochaines 48 heures. Pour la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), il s'agit d'une fièvre  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  en une seule prise ou  $> 38^{\circ}\text{C}$  en deux prises à un intervalle de deux heures, associée à un compte de PNN  $< 0,5 \times 10^9 / \text{l}$  ou pouvant le devenir. Le risque d'infection devient majeur si les PNN sont  $< 0,1 \times 10^9 / \text{l}$  (Walter T et al., 2002 ; Charles et al., 2005).

La NF peut être primaire ou secondaire. Même si les étiologies sont multiples, les PNN secondaires à la CT sont les plus fréquentes et représentent la majorité des cas rencontrés aux urgences (Saut J & Roux M., 2003).

#### **2.2. La synthèse des neutrophiles**

Les neutrophiles proviennent des cellules souches de la moelle osseuse (Figure 8) qui en produit 100 000 000 000 cellules par jour et elles ont une durée de vie de 24 heures. C'est la cellule sanguine dont le taux est le plus important dans le sang.

## Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie

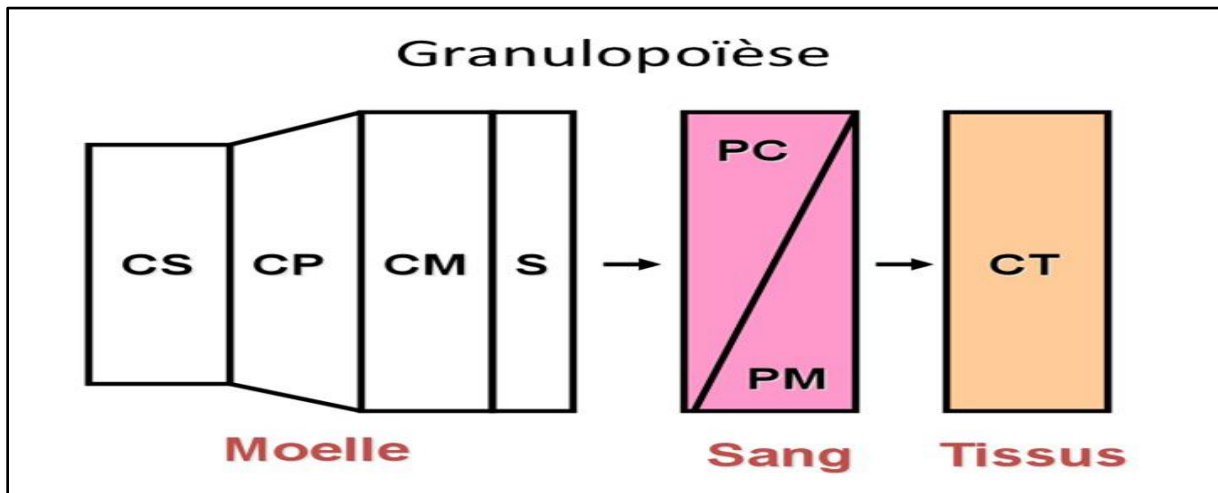


**Figure 8.** La synthèse des PNN (Gregoire, 2014)

Le granulocyte neutrophile provient de la maturation d'un [myéloblaste](#) (Figure 9), Les PNN produits demeurent 1 à 8 j dans la moelle osseuse (=compartiment de stockage médullaire). Ils sont présents environ 12 H dans le torrent circulatoire (= compartiment circulant), puis environ 12 H collés aux parois des vaisseaux (= compartiment marginé).

Il existe un stock intramédullaire de polynucléaires qui ne sont libérés dans le sang qu'au fur et à mesure des besoins. L'ensemble de cette séquence dure entre 4 et 7 jours. Une fois passés dans le circuit sanguin les polynucléaires y restent quelques heures avant de traverser la paroi vasculaire par diapédèse pour aller dans le compartiment tissulaire (CT) dans une durée de 1 à 3 jours. (hematocell.univ-angers.fr)

## Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie



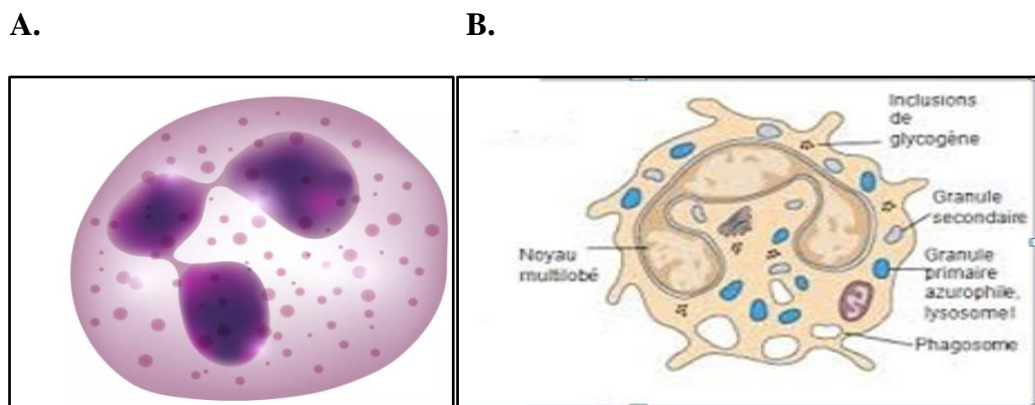
CS : cellules souches ; CP : compartiment de prolifération ; CM : compartiment de maturation  
S : polynucléaires ; PC : polynucléaires circulants ; PM : polynucléaires marginés ; CtT : compartiment tissulaire

**Figure 9.** Schéma de la granulopoïèse ([www.cytologie-sanguine.com](http://www.cytologie-sanguine.com)).

### 2.3. La structure des neutrophiles

Le PNN est une cellule sphérique avec 8.85  $\mu\text{m}$  de diamètre chez humain, possédant un noyau segmenté en plusieurs lobes (de 2 à 5 lobes nucléaires) (Figure 10) qui réfléchit la lumière à cause de la présence de nombreuses granulations brunes sur un fond clair.

Le cytoplasme des PNN contient de nombreuses protéines (actine, gelsoline, tubuline, tropomyosine) qui jouent un rôle fondamental dans les propriétés de chimiotaxie, phagocytose et exocytose (Niemiec MJ et al., 2015).



**Figure 10.** (A) Vu par microscope optique après coloration Giemsa d'une PNN G\*40 ; (B) schéma de PNN (Claire Lewandowski, 2019 & [www.bio-top.net](http://www.bio-top.net)).

## Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie

Les PNN humain ont différents aspect en cours de leurs synthèses Tableau 4.

**Tableau 4.** L'aspect cytologique du PNN en cour de leurs développements (Yanat D et al, 2000).

	<b>Myéloblaste</b>	<b>Promyélocyte</b>	<b>Myélocyte</b>	<b>métamyélocyte</b>
<i>taille (µm)</i>	20-25	20-25	15	15
<i>Rapport N/C</i>	0,8	0,6	0,5	0,4
<i>Forme de noyau</i>	Arrondi	Ovale	Ovale	Incurvé
<i>Chromatine</i>	Très fine Rougeâtre	Fine Plus foncée	Condensée Violette	Condensée Violette
<i>Nucléole</i>	2 à 5	±	0	0
<i>Cytoplasme</i>	Bleu ciel	Bleu pale	Incolore	Incolore
<i>Granulation</i>	Rare (rouge)	Nombreuse (rouge et beige)	Nombreuse (beige)	Nombreuse (beige)
<i>RE, ribosome et mitochondrie</i>	+++	+++	++	+

On distingue schématiquement les granulations azurophiles ou primaires, qui apparaissent au stade promyélocytaire, les granulations spécifiques (secondaires) qui définissent le type du polynucléaire, ici le neutrophile, qui apparaissent à partir du stade de myélocyte, les granulations contenant de la gélatinase (tertiaires) qui apparaissent à partir du stade métamyélocyte et les vésicules sécrétoires qui apparaissent les plus tardivement

Selon hétérogénéité des granulations qui peuvent être sous-divisées selon la présence ou l'absence d'autres protéines cette classification peut être modérer (Marguerita Hurtado-Nedeleca B et al., 2013).

Le contenu des granulations est résumé de façon non exhaustive dans le tableau 5.

## Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie

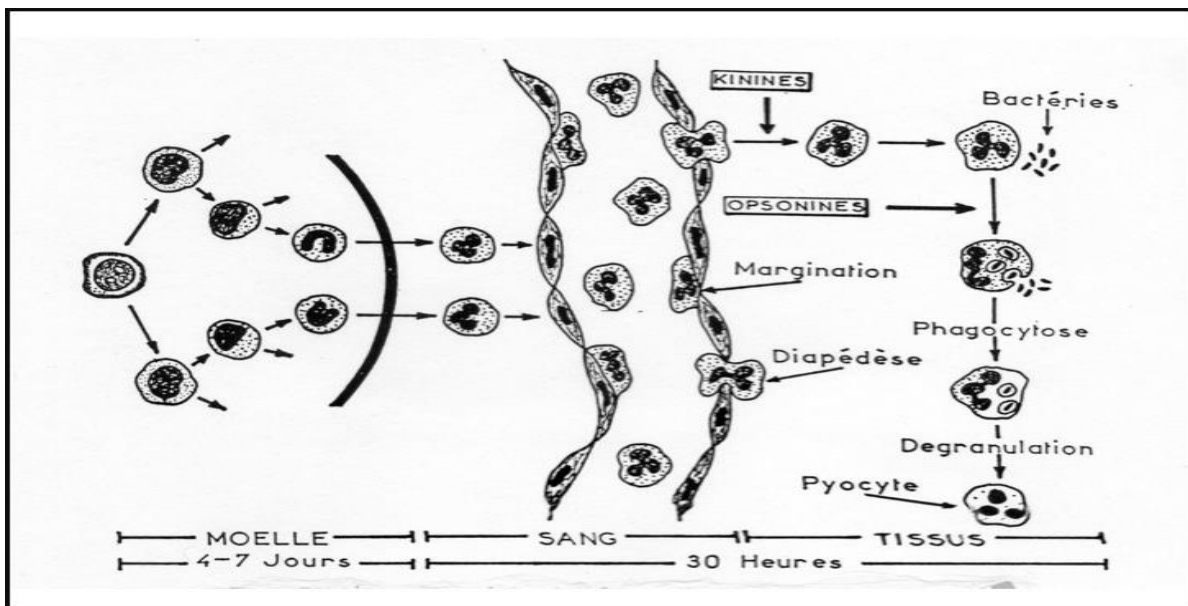
**Tableau 5.** Liste non exhaustive du contenu des granulations (protéines ancrées dans les membranes et liées à la matrice des granulations) (Marguerita Hurtado-Nedeleca B et al., 2013).

Protéines ancrées dans la membrane			
Granulations azurophiles	Granulations spécifiques	Granulations gélatinase	Vésicules sécrétoires
V-type H ATPase CD63, CD68	CD11b/CD18 Cytochrome b558 fMLF-R CD66, CD67, CD15 TNF-R, IL-10-R, urokinase-type plasminogen-activator-R (uPAR) Fibronectine-R Laminine-R Thrombospondine-R Vitronectine-R SNAP-23, VAMP-2, Stomatine G-protéine- $\alpha$ -sous-unité SCAMP Rap1, Rap2	CD11b/CD18 Cytochrome b558 fMLF-R CD67 TNF-R, MMP25 SNAP-23, VAMP-2, Nramp1	CD11b/CD18 Cytochrome b558 fMLF-R CD67 CD35 MMP25 SNAP-23, VAMP-2 CD10, CD13, CD16 C1q-R Phosphatase alcaline
Protéines liées à la matrice			
Lysozyme Élastase Cathepsine G Protéinase 3 $\alpha$ -défensines BPI Sialidase Azurocidine $\beta$ -glucuronidase Myéloperoxydase	Lysozyme Collagénase, gélatinase uPA, cystatin Cc, cystatin Fc hCAP18, NGAL B12-binding protein Lactoferrine Haptoglobine Pentraxin 3, prodefensine Orosomucoïde Héparanase $\beta$ 2-microglobuline CRISP3	Lysozyme Gélatinase Arginase 1 $\beta$ 2-microglobuline, CRISP3	Tétraneactine
<p><small>Cf texte d'après Borregaard N. Blood 1997 ;89(10):3503-21.  SNAP-23 : synaptosomal-associated protein, 23kDa.  VAMP2 : vesicle-associated membrane protein 2.  SCAMP : secretory carrier membrane protein 3.  CRISP3 : cysteine-rich secretory protein.</small></p>			

### 2.4. La fonction des neutrophiles

Les PNN sont une des premières barrières de défense contre les agents pathogènes. Ils jouent un rôle dans l'immunité innée principalement contre les bactéries et les champignons mais aussi les parasites et les virus qui ont franchi les barrières cutanéomuqueuses, et des structures reconnues comme étrangères telles que les cellules et les molécules endogènes altérées (Figure 11) (Niemiec MJ et al., 2015).

## Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie



**Figure 11.** La fonction des PNN dans l'organisme ([www.cytologie-sanguine.com](http://www.cytologie-sanguine.com)).

### 2.4.1. Phagocytose

Les opsonines sont des protéines qui se fixent sur les germes et favorisent la phagocytose. Elles comprennent des immunoglobulines (surtout les IgG) qui fixent la particule au PNN, le complément et un tétra peptide la tuftisine sécrétée par la rate et transportée par les immunoglobulines.

Pour phagocyter un élément, le PNN dirige deux pseudopodes qui entourent la particule et permet leur fusionnent, la particule est détruite si elle est sensible aux enzymes des granulations. Pendant cette opération les neutrophiles restent immobiles, l'énergie nécessaire est fournie par l'ATP. (Ishikawa F & Miyazaki S., 2005).

### 2.4.2. Bactéricide

La phagocytose produit des modifications métaboliques qui vont rapidement concourir à la destruction des organismes ingérés par une explosion métabolique se manifestant par une consommation d'oxygène intervenant 11 à 61 secondes après le contact de l'agent activateur avec la membrane du PNN, les systèmes antimicrobiens sont de deux types : la bactéricidie oxygène-dépendante, réponse oxydative avec production de composés oxygénés toxiques ( ions superoxydes, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et activité myéloperoxydase; et la bactéricidie oxygène-indépendante avec en particulier l'activité des lysosomes.

La fonction principale du PNN est donc une fonction de défense de l'organisme contre les bactéries, les levures, les particules inertes, les cellules altérées ou étrangères, et les substances pathologiques (Grange MJ., 2019).

## **Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie**

### **2.4.3. Polynucléaires neutrophiles et l'inflammation**

Les protéines sécrétées par les PNN entraînent une vasodilatation et augmentent la perméabilité capillaire. Ces phénomènes sont favorisés par l'histamine qu'ils libèrent.

En outre, elles provoquent la dégranulation mastocytaire, un afflux secondaire d'autres PNN, la libération de pyrogènes, d'enzymes responsables de lésions vasculaires et tissulaires en présence d'endotoxines bactériennes ou de complexes Antigène-anticorps (Grange MJ., 2019).

### **2.4.4. Polynucléaire neutrophiles et les lymphocytes T**

La phagocytose d'un micro-organisme par les PNN active fortement le métabolisme cellulaire et permet de préparer les peptides antigéniques spécifiques grâce au système endosomal des PNN. Ainsi le peptide progressivement apprêté va être transporté jusqu'aux molécules du CMH-2, le PNN va migrer vers les ganglions lymphatiques afin de présenter le peptide antigénique aux lymphocytes T naïfs et permettre ainsi une réponse immunitaire acquise spécifique.

Le PNN peut aussi, par l'intermédiaire de chimiokines spécifiques ou certains facteurs, faciliter le recrutement local et l'activation de cellules dendritiques et de lymphocytes T, permettant ainsi une réponse immunitaire complète et adaptée (Bennouna S & Denkers EY., 2005).

## **2.5. La neutropénie fébrile poste chimiothérapie**

Selon les microbiologistes infectiologes Dre Freifeld AG et al., La NF se définit par une fièvre et une importante neutropénie. La température buccale doit être d'au moins 38,3° C à une reprise ou de 38° C et plus pendant au moins une heure. La prise de température ailleurs que dans la bouche n'est pas recommandée à cause du risque de traumatisme de la muqueuse anale et du manque de fiabilité des valeurs au niveau axillaire. Certains facteurs peuvent masquer la fièvre, comme la corticothérapie, la prise d'anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'insuffisance rénale et le sepsis sévère. Le patient neutropénique non fébrile chez qui une infection est diagnostiquée doit être traité comme s'il était fébrile. Une neutropénie est importante (sévère) lorsque le taux de neutrophiles en circulation est inférieur à les 0,5 10<sup>9</sup> /l.

Les infections les plus graves surviennent souvent quand la neutropénie est dite profonde (0,1 10<sup>9</sup> /l). L'intensité et la durée de la neutropénie constituent les facteurs de risque d'infection les plus grands chez le patient en chimiothérapie. Même si la fièvre est parfois causée par les médicaments ou par le cancer lui-même, il est plus prudent de traiter le patient comme s'il s'agissait d'une infection avec neutropénie même s'il avait pas (Freifeld AG & Bow EJ., 2011).

## **Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie**

Selon OMS, il a 4 grade de NF voir Tableau 6 (Yohan D., 2017).

**Tableau 6.** Les grades de NF (Yohan D., 2017).

Grade OMS	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Taux de PNN (10 <sup>9</sup> /l)	≥ 2	1.5 à 1.9	1 à 1.49 apparition neutropénie	0.5 à 0.99	< 0.5 neutropénie sévère

### **2.5.1. Epidémiologie**

La NF est l'un des effets secondaires les plus sérieux et les plus graves de la CT. En effet, 10 à 50 % des patients avec une tumeur solide et plus de 80 % de ceux ayant une hémopathie maligne sous CT vont développer une NF avec une mortalité respective de l'ordre de 5 et 11 % (Villafuerte-Gutierrez L et al., 2014).

L'incidence de la fièvre est de 10 à 50 % lorsque la NF dure moins de 5 à 7 jours alors qu'elle est de plus de 90 % pour une PNN de plus de 7 à 10 jours (Kridel C & Van Delden T., 2008). Aux urgences, 45 % des patients ayant une NF présentent des critères de sepsis sévère ou un état de choc septique (S André et al., 2010).

### **2.5.2. La neutropénie fébrile poste chimiothérapie et les tumeurs solides**

La CT des tumeurs solides entraîne des neutropénies de courte durée (3-7 jours), le plus souvent entre le 8ème et le 16ème jour après la chimiothérapie. L'incidence et la gravité des NF s'accroissent lors du traitement d'un myélome multiple ou d'un lymphome ou encore lors d'une greffe de moelle autologue (National Comprehensive Cancer Network. NCCN., 2011).

Le risque est maximal en cas de leucémie aiguë et de greffe de moelle allogène, qui peuvent s'accompagner de neutropénies plus profondes se prolongeant parfois de deux à trois semaines. Le risque d'infections, particulièrement d'origine fongique, est alors plus important. Même si une infection n'est prouvée que chez environ 30 % des patients arrivant à l'urgence en neutropénie fébrile, certains feront un sepsis sévère et mourront rapidement (Pizzo PA., 1993).

## Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie

**Tableau 7.** Degré de risque d'infection grave chez les patients atteints de neutropénie fébrile (National Comprehensive Cancer Network. NCCN., 2011).

Degré de risque	Cancer sous-jacent	Neutropénie (décompte absolu des neutrophiles sanguins)		Prophylaxie
		Degré	Durée anticipée	
Faible	La plupart des tumeurs solides	$\leq 0,5 \times 10^9/l$	< 7 jours	Non
Moyen	Lymphome, myélome multiple		7-10 jours	À considérer (ciprofloxacine, TMP-SMX*, antifongique)
Élevé	Leucémie aiguë, prégreffe de moelle autologue	$\leq 0,1 \times 10^9/l$	> 10 jours	

Par ailleurs, on ajoute dans le groupe à risque élevé les patients qui se présentent à l'urgence et qui ont des signes et des symptômes (hypotension, confusion, douleurs abdominales, gastrique, diarrhée, inflammation du cathéter, pneumonie) ou un bilan anormal (infiltrat pulmonaire, thrombopénie, insuffisance rénale, hypoxémie, taux de transaminases dépassant la normale de plus de cinq fois).

Seuls les patients les plus susceptibles d'avoir une infection (ex. : cas de leucémie myéloïde aiguë en phase d'induction) sont mis sous antibioprophylaxie (tri-méthoprime-sulfaméthoxazole, fluoroquinolone par voie orale, fluconazole ou posaconazole) dès le début de la chimiothérapie (National Comprehensive Cancer Network. NCCN., 2011).

### **2.5.3. Les principales complications de la neutropénie fébrile poste chimiothérapie**

Un patient neutropénique qui contracte une infection peut mourir en quelques heures si la prise en charge n'est pas rapide et adéquate. Les infections peuvent être causées par des cocci Gram positif (ex. : *Staphylocoque*, *Pneumocoque*, *Entérocoque*), des bâtonnets Gram négatif (ex. : *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) ou des champignons (levures comme *Candida albicans* ou moisissures comme *Aspergillus*). Les microorganismes responsables de l'infection colonisent déjà le patient dans la majorité des cas. Par ailleurs, chez l'immunodéprimé, la mucosite buccale peut être due à la flore normale, à Herpes simplex ou à des levures (muguet).

La CT provoque l'inflammation de l'ensemble des muqueuses (des gencives jusqu'à l'anus), favorisant l'entrée dans la circulation de bactéries et de levures présentes dans le tube digestif ([http://cancer help.cancerresearchuk.org](http://cancerhelp.cancerresearchuk.org)).

## **Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie**

### **2.5.4. La relation entre les G-CSF, le cancer du sein, la chimiothérapie et la neutropénie fébrile**

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) sont largement utilisé pour prévenir ou améliorer la leucopénie lors de CT cytotoxiques, leurs utilisation optimale est encore en débat et dépend de nombreux paramètres thérapeutiques tels que le dosage, le moment de la prise médicaments et G-CSF.

La survenue d'une neutropénie et de ses complications infectieuses représente la toxicité dose limitante la plus fréquente due à la CT. Entre 25 et 40 % des régimes usuels de CT entraînent une NF, plus l'histoire de la maladie et de facteurs liés au patient (Holmes FA et al., 2002).

La NF qui est associée à des infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital, a comme principale conséquence une réduction des doses de CT et des retards d'administration de celle-ci. Les facteurs de croissances impliqués dans la régulation de l'hématopoïèse sont parmi les premières applications majeures de la technologie de l'ADN recombinant à la pratique médicale. Les facteurs de croissance tels que les G-CSF et le granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) font désormais partie intégrante de la prévention de la survenue d'épisodes de NF. Leur utilisation concerne la prophylaxie primaire et secondaire de la NF, le traitement de la NF, la collecte de CSs périphériques et la réinjection de ces mêmes cellules souches périphériques (Blay JY et al., 1996).

Alors l'introduction des facteurs de croissance de la granulopoïèse dans la pratique clinique oncologique représente clairement une des avancées technologiques les plus remarquables de ces quinze dernières années.

Toutefois, si leur efficacité et leur profil de tolérance sont largement décrits à l'heure actuelle, leurs indications précises, leur impact sur la survie des patients, leurs conséquences socio-économiques ainsi que leurs conditions optimales d'utilisation restent à préciser. Utilisés en prophylaxie primaire ou secondaire, les G-CSF recombinants humains (filgrastim, lénograstim et, plus récemment, pegfilgrastim) ont démontré leur capacité à réduire significativement les durées de neutropénie et le risque d'infection au décours des CT myélosuppressives réalisées dans le traitement des tumeurs solides surtout le CS, avec probablement une diminution du nombre et de la durée des réhospitalisations nécessaires. En thérapeutique d'une NF établie, leur intérêt a également été suggéré (Tarella C et al., 1998).

Selon Blackwel (1994), aucune donnée claire ne permet de suggérer un quelconque bénéfice sur la mortalité infectieuse ou la survie des patients, justifiant d'une part une prescription sur des facteurs de risque bien identifiés et, d'autre part, la poursuite des travaux sur l'impact socio-économique de leur utilisation incluant des études de qualité de vie. Par ailleurs, les facteurs de croissance de la granulopoïèse ont été largement étudiés comme

## **Chapitre 2. La neutropénie fébrile et la post chimiothérapie**

technologie de support permettant d'optimiser la dose d'intensité et la dose de CT administrées, éventuellement dans le cadre de procédures d'autogreffe de CSs hématopoïétiques autologues (Blackwel S et al., 1994).

### **2.5.5. Le traitement de la neutropénie fébrile poste chimiothérapie**

En cas de NF, l'infection et/ou le germe sont rarement documentés. Ceci explique l'intérêt de l'anamnèse, de l'évaluation clinique et des examens complémentaires afin d'identifier la (les) source(s) d'infection et d'administrer rapidement l'ATB empirique la plus appropriée, voire de discuter un geste chirurgical dans certaines situations (ablation de matériel exogène infecté ou autre contrôle de la source infectieuse) (Gea-Banacloche J., 2013).

#### **a. Anamnèse**

Elle porte d'une part sur la pathologie néoplasique, le type et la date de la dernière CT, la prise de corticoïdes, d'une ATB prophylactique et/ou d'une prophylaxie de la PNN par des facteurs de croissance hématopoïétiques. Il est primordial d'effectuer une recherche minutieuse du foyer infectieux et des facteurs de risque d'infection par des bactéries multirésistantes, des germes atypiques ou des infections parasitaires, virales ou fongiques.

#### **b. Examen clinique**

Un status systématique exhaustif doit permettre d'identifier le foyer infectieux le plus probable, après s'être assuré de la stabilité hémodynamique du patient. Des symptômes et signes cliniques frustes doivent rassurer par le clinicien, le patient pouvant être paucisymptomatique du fait de la neutropénie.

#### **c. Examens paracliniques**

Ils documentent la PNN. Un syndrome inflammatoire et des défaillances d'organes sont recherchés. Deux paires d'hémocultures doivent être systématiquement prélevées, dont une sur l'accès veineux central lorsqu'il y en a un. Une radiographie thoracique et des prélèvements biologiques supplémentaires doivent être réalisés au moindre doute anamnestique ou clinique, de même qu'en l'absence de foyer identifié.

#### **d. Mesure d'hygiène hospitalière**

La meilleure prévention de l'infection chez un patient neutropénique est de ne pas être en contact avec d'autres patients infectés, par exemple en salle d'attente. Dès l'arrivée aux urgences, tout patient avec une suspicion de PNN ou de NF doit bénéficier de mesures protectrices selon le protocole institutionnel (Lee DG Kim SY., 2011 ; Baden LR et al., 2012)

### Chapitre 3. Matériels & Méthodes

#### 3.1. Objectif de l'étude

Notre objectif était d'étudier le profil épidémiologique, clinique, para-clinique et thérapeutique des femmes atteintes de cancer du sein et présentant une neutropénie fébrile poste-chimiothérapie au niveau de l'EPH de Maghnia la wilaya de Tlemcen.

#### 3.2. Type de l'étude

Etude rétrospective sur la NF poste CT et le CS chez la femme pour l'année 2019 au niveau du service d'oncologie de l'EPH de Maghnia-Tlemcen.

#### 3.3. La population ciblée

Notre population étudiée est les femmes hospitalisées au sein du service d'oncologie pour la prise en charge du CS.

#### 3.4. Le centre d'étude

L'archive du service d'oncologie de Maghnia-Tlemcen

**NOTRE PARTIE PRATIQUE N'A PAS PU AVOIR  
LIEU À CAUSE DU CONFINEMENT APPLIQUÉ  
SUITE À LA PANDÉMIE DU COVID-1**

#### 3.5. Les paramètres qui devaient être étudié

\*âge de la patiente (ans)

\*poids de la patiente (ans)

\*taille de la patiente (cm)

## Chapitre 3. Matériels & Méthodes

- \*date d'entrée
- \*date de sortie
- \*taille de la tumeur (cm)
- \*grade histopronostique du carcinome (I,II,III)
- \*nombre de fois (paclitoxel)
- \*nombre de fois (FEC)
- \*nombre de fois (TAC)
- \*nombre de fois la prise des G-CSF
- \*nombre de fois hormonothérapie
- \*nombre de fois trastuzumab
- \*nombre de fois Bevacizumab
- \*nombre de répétition de la radiothérapie
- \*nombre de répétition d'antibiothérapie
- \*Thrombopénie (absent, présent, présent avec NF)
- \*nombre de fois d'apparition d'inflammation
- \*Anémie (absent, présent, présent avec NF)
- \*type de C.T (adjuvante, néo-adjuvante)
- \*le sein touché (gauche, droite, les deux)
- \*Intervention chirurgicale (oui, non)
- \*type de la mutation (gèneBRCA1, gèneBRCA2, PTEN, Tp53, Autre)
- \*Score HER2 (0, 1+, 2+, 3+)
- \*classification anatomopathologie de la tumeur : PTx, PTis(CCIS), PTis (CLIS), PTis (Paget), PT1mi, PT1a, PT1b, PT1c, PT2, PT3, PT4a, PT4b, PT4c, PT4d
- 26-Ganglion lymphatique régionaux (N) : Nx, N0(i-), N0(i+), N0(mol-), N0(mol+), N1mi, N1a, N1b, N1c, N2a, N2b, N3a, N3b, N3c
- \*Pourcentage RE (%)
- \*Pourcentage RP (%)
- \*Pourcentage Ki (%)
- \*Metastase M : Mx, M0, M1
- \*Antécédente familiale avec le C.S (présent, absent)
- \*Autre maladie chronique (présent, absent)

### **Chapitre 3. Matériels & Méthodes**

\*Nombre totale des séances de CT

\*CA15-3 (U/ml)

\*Classe du sein droit par mammographie : ACR0, ACR1, ACR2, ACR3, ACR4, ACR5

\*Classe du sein gauche par mammographie : ACR0, ACR1, ACR2, ACR3, ACR4, ACR5

\*Nombre des mammographies

\*Nombre des échographies

\*Nombre des scanners

\*Nombre IRM

\*Nombre de fois NF grade 1

\*Nombre de fois NF grade 2

\*Nombre de fois NF grade 3

\*Nombre de fois NF grade 4

\*HERII : + ou -

\*RP : + ou -

\*RE : + ou -

## Conclusion

### **Conclusion**

La neutropénie fébrile post-chimiothérapie est une des complications les plus fréquentes et potentiellement grave des pathologies cancéreuses qui peut induire une mortalité précoce qui le cas aussi dans le cancer du sein. L'examen clinique bien que généralement jugé pauvre et restreint à la recherche de la fièvre, permet d'identifier des foyers infectieux et de diriger la réalisation d'examen complémentaires dans certains cas. Sa prise en charge démarré par l'identification des facteurs de risque de survenue afin de mettre en œuvre tous les moyens de prévention à notre disposition. Les résultats de plusieurs études permettent d'identifier plusieurs améliorations dans les traitements multi-thérapeutiques mais aussi bien il faux voire le coté immunologique car dans ces dernières années l'organisme humain a devenu plus résistant au ATB cette proportion peut être nous aidée a trouvé la solution pour la neutropénie se qui peut nous faire sauvé les patients du décès.

## Références bibliographiques

### **Références bibliographiques**

1. Abbass F, Akasbi Y, Znati K, El Mestari O, Amarti A et Bennis S. Moléculaire classification of breast cancer in Morocco. French. 31 déc 2012.
2. Adair F, Berg J, Joubert L, et al. Long term follow up of breast cancer patient : The 30 Ryear report cancer. 1974., 33 : 1145-50.
3. Albert DeNittis, MD, Joel W. Goldwein, MD, and Thomas J. Dilling, MD. Content Contributor, The Biology of Cancer Author: : OncoLink Last Reviewed: May 28, 2002.
4. André S, Taboulet P, Elie C. Febrile neutropenia in french emergency departments : Results of a prospective multicentre survey. Crit Care 2010 (14).
5. Baba Ahmed-Kazi Tani, Arlet G. New of antibiotic resistance among Gram negative bacille in Algeria. 2014 Jun;62(3):169-78. doi: 10.1016/j.patbio.2014.01.005.Epub 2014 May.
10. Baden LR, Bensinger W, Angarone M. Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw 2012.
11. Bear HD et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. J.Clin. Oncol.21 (2003): 4165-4174.
12. Bennouna S, Denkers EY. Microbial antigen triggers rapid mobilization of TNF $\alpha$  to the surface of mouse neutrophils transforming them into inducers of high level dendritic cell, TNF $\alpha$  production. J immunol 2005 174; 4845-4851).
13. Bannour I, Briki R, Zrairi F, Zahmoul T, Hamchi H, Kammoun Belajouza S, Hidar S, Ben Fatma L, Boughizane S, Mokni M. Oct-Nov 2018;96(10-11):658-664. Breast Cancer in the Maghreb : Epidemiology and Control Strategies. Review.
14. Bertucci F, Houlgatte R, Benziane A, Granjeaud S, Adelaide J, Tagett R, et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. Hum Mol Genet 2000;9:2981-91).
15. Blackwel S, Crawford J. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the chemotherapy setting. In : Morstyn G, Dexter T, eds. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the clinical practice. New York : Marcel Dekker, 1994 : 103-16.

## **Références bibliographiques**

16. Blay JY, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 636-43.
17. Brown RW, Allred CD, Clarck GM, et al. 1996, Prognostic value of Ki 67 compared to Sphase fraction in axillary node negative breast cancer. *Clin Cancer Res*2: 585-92.
18. Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER et al. Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 151(7):715-722.
19. Clavel-Chapelon F. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 2002; 86(5):723-727.
20. Claire Lewandowski. Polynucléaires neutrophiles bas, haut : ce que dit votre taux. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2538200-polynucleaires-neutrophiles-bas-haut-taux/> Mis à jour le 18/06/19 15:03.
21. De naurois J Novitzky-Basso MJ Gill Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010 (21).
22. DESJARDINS S, 2010. Analyse de gènes candidats au cancer du sein impliqués dans les interactions avec BRCA1 et BRCA2. Faculté de médecine à université de LAVAL Québec, 215.
23. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20(6):479-489.
24. Ferhat R, 2016. Manuel de prise en charge du cancer du sein ; P.17
25. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al (1988) Relative worth of estrogen or progesteronr receptor and pathologic characteristics of differenciation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-06. *J Clin Oncol* 6: 1076- 87.
26. Freifeld AG Bow G Sepkowitz KA Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patiens with cancer : 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011 (52).
27. Gea-Banacloche J Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013 (2013).

## Références bibliographiques

28. HENAOUI L, 2015. Epidémiologie, Facteurs de risque du cancer du sein étude Cas-Témoins wilaya de Tlemcen 2011-2012. Faculté de médecine université de Tlemcen, 147
29. Holmes FA, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 727-31.
30. Ishikawa F, Miyazaki S. New biodefense strategies by neutrophils *Arch immunol the ex (warsz)* 2005, 53:226-233
31. Jean-Philippe TALARMIN, Quimper, 22-23 Mars 2018 Groupe D'épidémiologie et Recherche en Infectiologie Clinique Centre Ouest (Géricco), Neutropénie fébrile : quelle durée de traitement
32. Kridel R, Van C, Delden T Calandra Antibiothérapie empirique lors de la neutropénie fébrile. *Rev Med Suisse* 2008 (4).
33. Lancet, Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival an overview of the randomized trials.;2005 ; 365:1687- 1717
34. Lee DG Kim SY Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med* 2011
35. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4888-4894.
36. Marguerita Hurtado-Nedeleca,b,c, Pham My-Chan Dangb,c, Renato C. Monteiroa,b,c, Jamel El Bennab,c, Marie-Anne Gougerot-Pocidaloa,b,c, [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(14\)72476-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(14)72476-1) article reçu le 17 décembre 2013, accepté le 7 février 2014.
37. Martin M et al ; Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer. *N.Engl.Med.* 352 (2005): 2302- 2313
38. Meunier A, Nerich V, Fagnoni-Legat C, Richard M, Mazel D, Adotevi O, et al. Enhanced emergence of antibiotic-resistant pathogenic bacteria after in vitro induction with cancer chemotherapy drugs. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jun 1;74(6):1572–7.)

## Références bibliographiques

39. Murielle Grégoire sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne pour le grade de docteur: Biologie Ecole doctorale Vie-Agro-Santé présentée Préparée à l'unité de recherche INSERM U917, Rennes Unité Mixte de Recherche U917 Microenvironnement et Cancer UFR Sciences de la Vie et de l'Environnement Polynucléaires neutrophiles, cellules stromales, lymphocytes B : interaction tripartite dans la niche des lymphomes B Thèse soutenue à Rennes le 15 décembre 2014.

40. Niemiec MJ, De Samber B, Garrevoet J, Vergucht E, Vekemans B, De Rycke R, Björn E, Sandblad L, Wellenreuther G, Falkenberg G, Cloetens P, Vincze L, Urban CF (June 2015). "[Trace element landscape of resting and activated human neutrophils on the sub-micrometer level](#)". *Metallomics*. 7 (6): 996–1010. [doi:10.1039/c4mt00346b](#). [PMID 25832493](#).

41. PASTERNAK J.J, 2003. Génétique moléculaire humaine «une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires». Boeck université, 511.

42. Perron M Emara S. Ahmed Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res* 2014 (14).

43. Peto R, Davies C et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.

44. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment- induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993 ; 328 (18) : 1323-32.

45. Rochefodière A, Asselain B, Campana F, et al (1993) Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341: 1039.

46. Saut J et Roux M Prise en charge d'une neutropénie fébrile. SFMU, Urgences 2011 + A \* Cometta O Marchetti T. Calandra Prise en charge de la neutropénie fébrile à bas risque. *Forum Med Suisse* 2003.

47. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015.

48. Shao N, Wang S, Yao C et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012; 21: 389–393.

49. Slamon D & al. Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2011;365: 1273-1283.

## Références bibliographiques

50. Sparano JA et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N.J.Med. 358 (2008): 1663-1671.
51. Tarella C, et al. G-CSF administration following peripheral blood progenitor cell (PBPC) autograft in lymphoid malignancies : evidence for clinical benefits and reduction of treatment costs. Bone Marrow Transplant 1998 ; 21 : 401-7
52. Tolaney S & al. A phase II study of adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node negative, HER2 positive breast cancer. San Antonio Breast Symposium Meeting Abstract 2013: abstract S 1-04
53. Villafuerte-Gutierrez L Villalon JE Losa P Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies : A critical review and update. Adv Hematol 2014 (2014)
54. Yanat D, Chen Q, Cherton O, Oppenheim JJ. Human neutrophil defensins selectively Journal of Leukocyte Biology. 2000; 68: 9-14
55. Yohan Desbrosses, Prise en charge de la toxicité Modulaire ( Neutropénie, Anémie, Trombopénie ) Rôle des IDE, Centre Diocésain de Besançon, Jean Minzoz CHRU, ven 27 jan 2017.
56. Zhanna Livshits, Rama B Rao, Silas W Smith . An Approach to Chemotherapy-Associated Toxicity .2014 Feb;32(1):167-203. doi: 10.1016/j.emc.2013.09.002
57. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Volume 1. Geneva: Organisation Mondiale de la Santé, 1993.
58. Caroline Chaine gynécologue, Dernière mise à jour le 27/01/2019 ; <https://www.docteurlic.com/maladie/mastite.aspx>
59. CancerHelp UK. How you have cancer drugs. Site Internet : <http://cancerhelp.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/cancer-drugs/how-you-have-cancer-drugs#central> (Date de consultation : le 14 juin 2012). Reproduction autorisée
60. Fondation Cancer du Sein du Québec <https://rubanrose.org/minformer/depistage-et-diagnostic/observation-des-seins/>
61. Institut National du Cancer <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires>
62. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Version 2.2011. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Site Internet : [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

## **Références bibliographiques**

63. Umvf.omsn.osma.ru

64. ([www.cancer.org/cancerinfo](http://www.cancer.org/cancerinfo)).

65. <https://www.chimio-pratique.com/cancer-sein-tumeurs-malignes/>

66. <http://www.cytologie-sanguine.com/html/granuleuse1.php>

67. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1)

68. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>)

69. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>

70. <https://www.reporters.dz/sante-medecine-63-milliards-de-dinars-pour-les-traitements-anticancer/>

71. <http://www.aps.dz/sante-science-technologie/79928-cancer-du-sein-la-surcharge-sur-les-centres-de-chimiotherapie-definitivement-reglee-en-2019>

