



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

Université Frères Mentouri Constantine

جامعة الاخوة منتوري

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biochimie et de Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biochimie*/Analyse Protéomique et Santé

Intitulé :

**Intérêt du dosage de la troponine dans l'évaluation  
de la cardiotoxicité radique chez les patientes traitées  
pour un cancer du sein.**

Présenté et soutenu par :

- SETTA Meriem

Le : 28-06-2016

- SERRADJ Salih

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : MECHAKRA A.

(Pr-UFM Constantine)

Rapporteur : BOUDAUD K.

(MCA-CHU Constantine)

Examineur : TALEB S.

(MC A-CHU Constantine)

*Année universitaire 2015 – 2016*

Tout d'abord, الحمد لله le Tout-puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme le présent travail.

# Remerciement

Nos premiers remerciements iront à notre encadreur le Professeur **Boudaoud K**, Oncologue-radiothérapeute au CHUC, pour l'orientation, la confiance, la patience, qui ont constitués un apport considérable. Merci pour le suivi judicieux tout au long de la réalisation de ce travail.

Nos vifs remerciements vont également à madame le professeur **Mechakra A.** (Pr-UFM Constantine), nous sommes très honorées de vous avoir comme présidente du jury.

Nous remercions également docteur **Talab S.** d'avoir bien voulu nous faire l'honneur d'examiner ce travail.

Nous tenons aussi à remercier vivement Docteur **Haderbéche D.** pour son précieux aide et sa grande gentillesse tout le long de notre parcours.

Nous témoignons notre reconnaissance et notre gratitude aux :

Professeur **Djema A**, chef de service d'oncologie radiothérapie qui nous avoir accepté en stage dans son service.

Professeur **Abadi N**, Directeur de laboratoire de recherche de biologie et génétique moléculaire de la FMUC3 de nous avoir accueilli au sein de son laboratoire pour la réalisation du dosage de la troponine.

*Professeur **Filali T**, chef de service d'oncologie médicale, CHUC qui nous a accueilli dans son service, nous laissant le libre accès aux dossiers, aux registres des archives patients et il nous a facilité le contact avec les patientes .*

*Le personnel para médical et en particulier Mr **debeche Sassy** infirmier au service d'oncologie radiothérapie pour son aide et son soutien.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tout les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études*

*Enfin, on remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail ( Drs :Houabes Sara, Aissani Amina, Boussebsi Meriem, et les techniciennes :Belbordj Rania, Lehbil Hayyet,Ahmed,et Amina).*

*Nos remerciements vont enfin à nos très chères parents, qui ont toujours été là pour nous, « Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Nous sommes redevables d'une éducation dont nous sommes fiers ».*

# DEDICACE

Je dédie ce mémoire

*A celle qui a semé en moi les valeurs et les principes, à celle qui a veillé au seuil de mes longues nuits, celle qui m'a soutenu le long de ma vie et qui me soutiendra à l'infini, à ma chère maman, ma première et dernière école.*

*Je t'aime et je t'aimerai pour toujours !*

*Merci de remplir ma vie de joie et de bonheur*

*A celui qui m'a tenu la main pour m'emmener à ce jour, à mon très cher père Abed El Hamide. à l'homme que j'aime, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est sacrifié toute sa vie pour me voir réussir. Sans toi ce jour n'aurais pas existé !.*

*Merci tout simplement d'être mon père.*

*A mes frères : Ahmed, sa femme Karima ; Mohamed et Omar .*

*A mes sœurs : Ouafa, son marie Adel ; Selsabil, son fiancé Fares ; Chahinez à qui je leurs souhaite tout le bonheur.*

*A la mémoire de mes grands-mères, et mes grands-pères, qui ont toujours été dans mon esprit et dans mon coeur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.*

*A ma chère tante Louiza et mes oncles.*

*A mes chères amies : Amina ; Nadia ; Hajer ; Rokaya et tous mes amis avec lesquels j'ai partagé mes moment de joie et de bonheur.*

*A toutes les personnes qui ont participés de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail  
A mon binôme avec qui j'ai partagé des moments très difficiles et inoubliables*

**Meriem**

# DEDICACE

*Elamdo laka mon dieu, pour toutes les choses qui m'avoit donné, la santé, la force  
nécessaire et le courage pour mener a réalisé ce travail*

*Je dédie ce travail*

*A mes chers parents ma mère et mon père  
Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leur Encouragement*

*À mes chers frères et ma chère sœur*

*A mes chères Amies*

*A mon binôme qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail.*

**SALIH**

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## Introduction.....1

## Revue Bibliographiques

### Chapitre 1 : Cancer du sein

1- Rappel anatomophysiologie du sein.....	3
1-1 Anatomie du sein.....	3
1-2 Physiologie du sein.....	4
2. Le cancer du sein.....	4
2.1 Définition.....	4
2.2 Epidémiologie.....	5
3. Mécanisme de déclenchement tumoral.....	5
4. Classification des tumeurs malignes du sein.....	6
4.1. Cancer in situ.....	7
4.2. Cancer infiltrant .....	7
4.3. Classification TNM.....	7
4.4. La classification du grade.....	8
5. Traitement du cancer du sein .....	8
5.1 La chirurgie .....	9
5.2 La radiothérapie .....	9
5.3 La Chimiothérapie.....	9
5.4 L'hormonothérapie.....	10
5.5 Les thérapeutiques ciblées.....	10
6. Les complications cardiaques des traitements.....	10
6.1 Toxicité de la radiothérapie.....	11
6.1.1. Manifestations cliniques.....	11

6.2 Cardiotoxicité de la chimiothérapie.....	12
6.2.1 Cardiotoxicité des anthracyclines.....	13
6.3 Association de la radiothérapie à la chimiothérapie.....	13
6.4 Cardiotoxicité du traitement hormonal.....	13
6.5 Cardiotoxicité des thérapeutiques ciblées.....	14
Chapitre 2 : Le complexe des troponines.....	15
1. Introduction.....	15
2. Définition.....	15
3- Structure et propriétés biochimiques.....	16
4-Rôle physiologique.....	17
5- Couplage Excitation/ Contraction.....	18
6-Les isoformes de TN.....	19
7- Méthodes de dosage des troponines I et T.....	20
7-1 Généralités.....	20
7-2 Système d'immuno-analyse ARCHITECT ci 8200Troponine-I.....	21
8- Intérêt du dosage des troponines I et T.....	21
9- Cinétique.....	22
10- Élévation de la troponine en dehors des syndromes coronaires aigus.....	23
Chapitre 3 : Patientes et Méthodes	
1. Objectif.....	24
2. Déroulement de l'étude.....	24
2.1. Type et lieu d'étude.....	24
2.2. Population étudiée.....	24
2.2.1.Critères d'inclusion.....	24
2.2.2. Critères de non inclusion.....	24
3. Méthodologie.....	25
3.1. Enregistrement.....	25

3.2. Questionnaires.....	25
3.3. Etude de dossiers médicaux.....	25
3.4. Prélèvement.....	25
3.5. Dosage de troponine.....	28
3.6. Principe du dosage sur <i>ARCHITECT STAT</i> Troponine-I.....	28
3.7. Mode opératoire.....	29
3.8 Radiothérapie.....	32
4. Analyse statistique.....	34
Chapitre 3 : Résultats et discussions	
Résultats de dosage de la troponine I cardiaque.....	35
IV. Conclusion et perspectives.....	45
Références bibliographiques.....	46
Annexes.....	54
Résumé	
Abstract	
ملخص	



# Liste des abréviations

**AC** : Anthracycline Cyclophosphamide.

**ATCD** : Antécédents.

**ATCD F et P** : Antécédents familiales et personnels.

**BRCA** : BReast Cancer 1 :gène 1 du cancer du sein.

**BRCA2** :BReast Cancer 2 :gène 1 du cancer du sein.

**CAC** : Centre anti- cancer.

**CCI** : Carcinome canalaire infiltrant.

**CCIS** : Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire).

**CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire Ben Badis Constantine.

**CLI** : Carcinome lobulaire infiltrant.

**CLIS** : Carcinome lobulaire in situ.

**CMI** : Chaîne ganglionnaire Mammaire Interne.

**CMI** : dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence.

**CO** : Contraception.

**CO** : Contraceptive.

**CS** : Cancer du sein.

**CT** : Chimiothérapie.

**D** : Droite

**DD Max** : Dose délivrée

**DD Min** : Dose délivrée minimum,

**DD Moy** : Dose délivrée moyenne,

**E.L.I.S.A** : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.

**ECG** : Electro-cardiogramme.

**ECG** :Echocardiographie.

**FEV** : Fraction d'éjection ventriculaire

**FEV** : Fraction d'éjection ventriculaire.

**FR** : Fraction de raccourcissement.

**G** : Gauche

**Gy** : Gray.

**H2O2** : peroxyde d'hydrogène.

**HER2** : Récepteur pour les facteurs de croissance épidermique humains.

**HR** : Récepteur hormonaux.

**HT**: Hormonothérapie.

**HTA** : Hypertension

**HTA** : Hypertension.

**IA** :Inhibiteur Aromatase.

**IC** : Insuffisance cardiaque.

**IDM** : L'infarctus de myocarde.

**IGF**: l'insuline-like Growth factor

**l'ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**l'AMP cyclique** :Adénine monophosphate.

**l'IMC** :L'indice de masse corporelle.

**La courbe ROC**: Receiver Operating Characteristic curve.

**MEC** : Matrice Extra Cellulaire.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PM** : Poids moléculaire.

**PRb** : La protéine du rétinoblastome.

**QSE** : Quadrant Supéro-externe.

**QSI** : Quadrant Supéro-interne.

**RE**: Récepteurs à l'oestrogène.

**RI** : Radiations ionisantes.

**RI** :Radiations ionisants.

**RP** : Récepteur de la progestérone.

**RT** : Radiothérapie.

**SBR** : Scarff, Bloom et Richardson.

**SCA** : syndrome coronarien aigu.

**Su/So clv** :sus et sous claviculaire.

**Tis** : Tumeur in situ.

**TN I c** : Troponine I cardiaque.

**TnC** : Troponine C.

**TnI** : Troponine I.

**TNM:** Tumor, Node, Metastasis.

**TnT :** Troponine T.

**UICC :** l'union internationale contre le cancer.

**VG :** Vantriculaire Gauche.

**TAC :** Taxotère

**FAC :** 5-fluorouracil, adriamycin and cyclophosphamide (FAC)

# Liste des tableaux

<b>Nº</b>	<b>Tableau</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Causes d'élévation de troponine non thrombotique et mécanisme présumé d'élévation du taux de troponine	<b>23</b>
<b>2</b>	Population d'individus apparemment sains	<b>32</b>
<b>3</b>	Classification du surpoids ou de l'obésité par l'IMC	<b>61</b>

# ***Introduction***

***Section I :***  
***Contexte***  
***bibliographique***

# Chapitre1 : le cancer du sein

## 1. Rappel anatomophysiologie du sein

### 1.1. Anatomie du sein

Le sein est une glande exocrine qui se développe au cours de la vie de la femme. Il est constituée de deux compartiments cellulaires : le compartiment mésenchymateux, perfusé par les vaisseaux sanguins et les nerfs, et le compartiment épithéliale qui s'articule autour d'un réseau de galactophores et de lobules renferment les alvéoles. Ces deux compartiment sont séparés par une membrane basale de collagène de type IV, de laminine et de glycosaminoglycanes le sein renferme en lobules de canaux galactophores et de tissu adipeux (Figure1) (Rudland *et al.*, 1995).

Le tissu mammaire ne comprend pas seulement le sein, mais aussi la partie du corps comprise entre la clavicule, l'aisselle et la lame du sternum. Les muscles de la poitrine et de l'épaule sont situés derrière ce tissu mammaire.

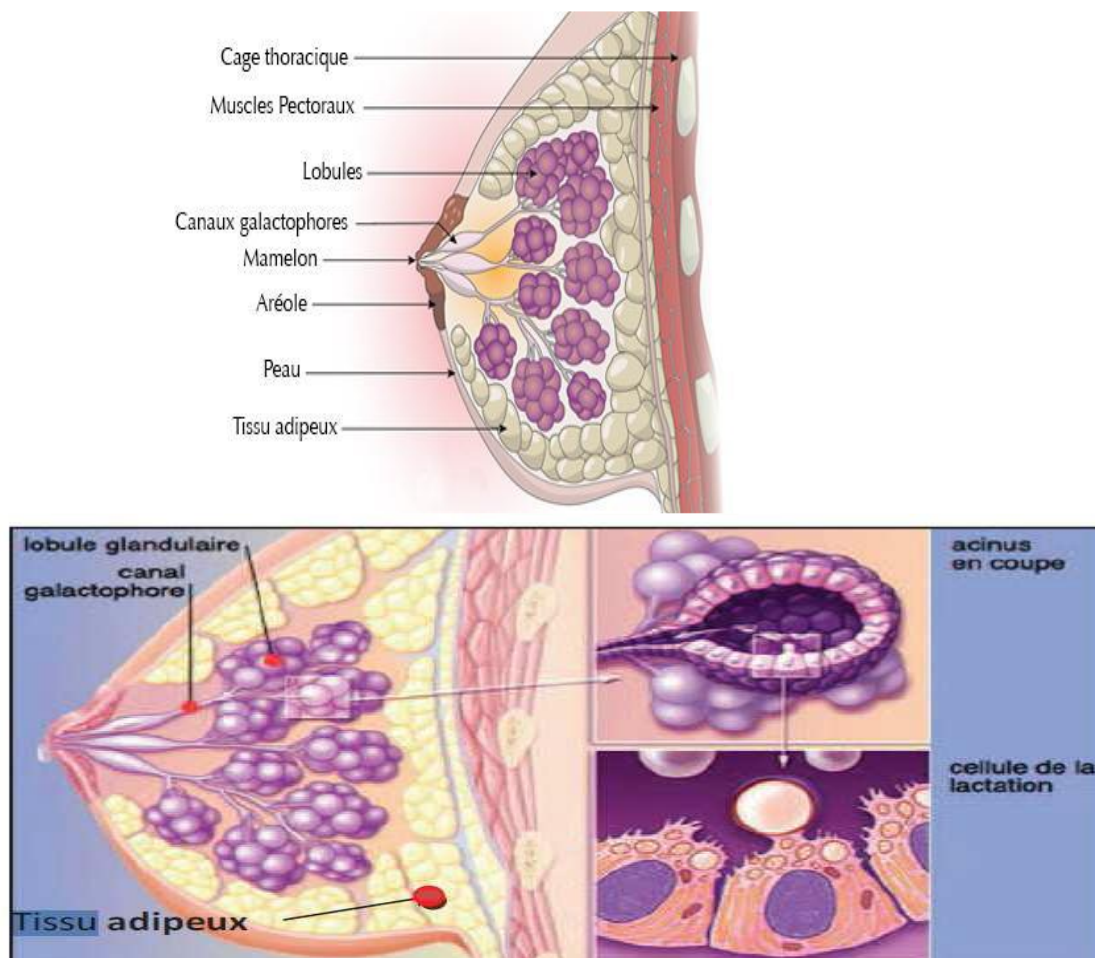
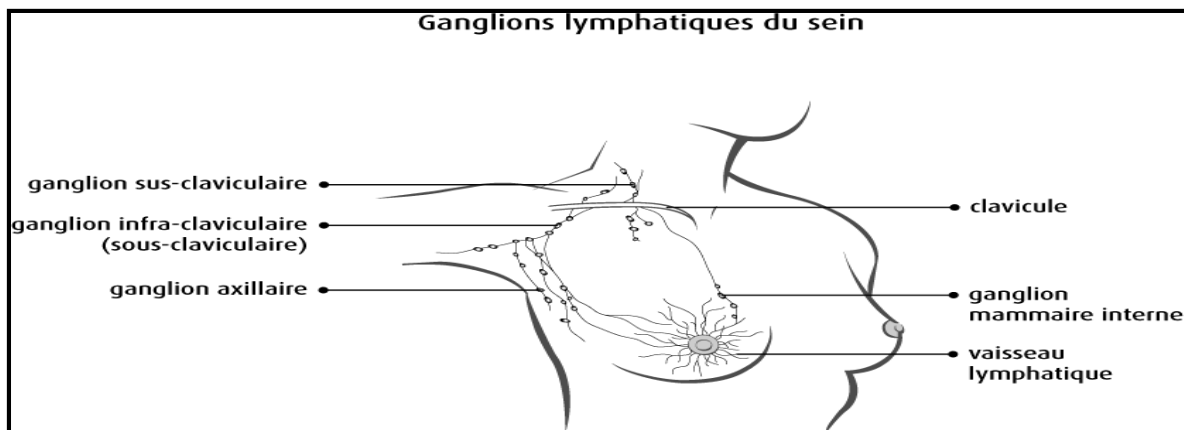


Figure 1 : schéma représentant une coupe sagittale du sein. (Elias *et al.*, 1978).

Le système lymphatique du sein via ses vaisseaux, s'occupe d'éliminer les déchets, les cellules mortes, et autres débris en les acheminant vers les nombre de 35 répartis de manière variable autour de chaque sein. Ils sont groupés comme suit **(Fig 2)** :

- Ganglions axillaires.
- Ganglions sus-claviculaires.
- Ganglions sous clavicule.
- Ganglions mammaires internes (derrière le sternum, à l'intérieur du thorax).



**Figure 2** : Structure des ganglions lymphatiques du sein. (Netter, 2009).

## 1.2. Physiologie du sein

Le sein sert principalement à fabriquer et à sécréter du lait. Les canaux galactophores transportent le lait produit par les glandes mammaires jusqu'au mamelon. Le tissu mammaire subit de nombreux changements au cours de la vie. Les canaux galactophores sont prédominants chez les adolescentes mais sont remplacés par du tissu adipeux chez les femmes plus âgées.

## 2. Le cancer du sein

### 2.1. Définition

Le cancer du sein ou «carcinome mammaire » se définit comme une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules épithéliales du sein. Qu'il s'agisse des cellules des canaux galactophores « carcinome canalaire ou de celles des lobules «carcinome lobulaire»,on parle « d'Adénocarcinome » c'est-à-dire d'un cancer du tissu glandulaire.

### 2.2. Epidémiologie



Avec 1,38 millions cas diagnostiqués en 2008 dont 690 000 dans les pays industrialisés, CS est le cancer le plus fréquent chez la femme à travers le monde, tant en termes de mortalité que d'incidence (devant les cancers colorectaux, utérus et du poumon) (**Ferlay *et al.*, 2010**).

Des projections s'appuyant uniquement sur les changements démographiques indiquent que le nombre total de cas de CS dans le monde d'ici vingt ans s'élèvera à 21,4 millions et le nombre de décès à 13,2 millions environ, dont une proportion croissante dans les pays en développement (OMS, 2010).



**Figure 3 :** Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde

En Algérie, le cancer du sein est la tumeur la plus fréquente chez les femmes. Chaque année, environ 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés dans notre pays (sur 35000 nouveaux cas annuels toutes localisations confondues). Leur incidence est de 36,9/100 000 femmes selon le registre du cancer d'Oran. Malgré les progrès de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie, le taux de mortalité reste élevé avec environ 3500 décès enregistrés chaque année. Il représente 37,7% de l'ensemble des nouveaux cancers chez la femme pour l'année 2006 (**Senhadji *et al.*, 2012**).

### **3. Mécanisme de déclenchement tumoral**

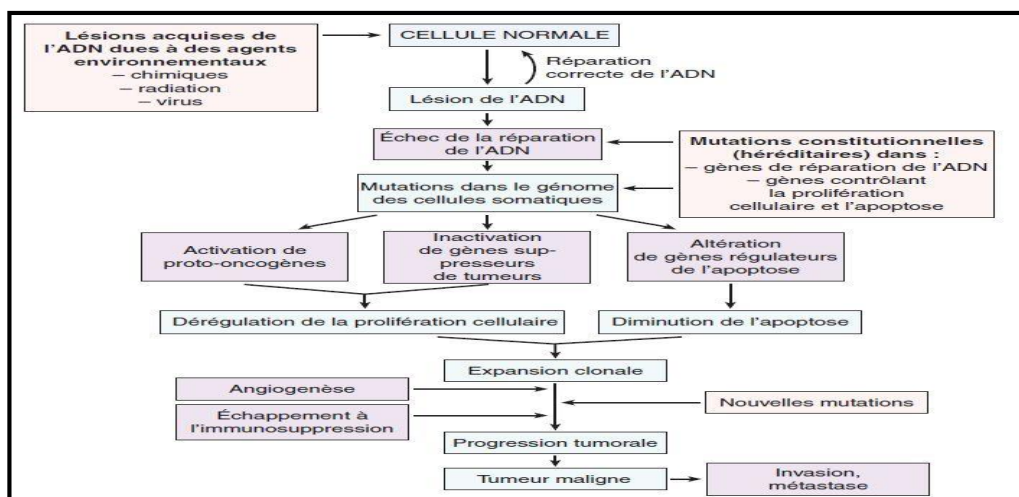
La glande mammaire est un organe en évolution permanente sous l'influence des hormones sexuelles (oestrogènes et progestérone) et de facteurs de croissance. Ceci en fait un organe à part du point de vue du nombre de cellules en croissance et en différenciation, et le rend plus susceptible aux transformations cancéreuses (**Olsson , 2000**). Comme tout mécanisme tumoral, la carcinogenèse mammaire résulte de l'acquisition successive par les cellules de différentes caractéristiques : une autonomie vis-à-vis des signaux de croissance cellulaire, une insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance cellulaire, une évvasion du système de mort

cellulaire programmée (apoptose), un potentiel de réplication illimité et une invasion tissulaire (potentiel métastatique).

Les mécanismes de cancérisation sont aussi provoqués par la perte de régulations de la croissance cellulaire, avec notamment des pertes de fonctionnalité des antioncogènes, comme la protéine du rétinoblastome (pRb) qui peut bloquer le cycle cellulaire ou contrôler sa progression, et le produit du gène p53 qui contrôle lui aussi l'arrêt du cycle cellulaire en réponse aux dommages causés à l'ADN et d'autres gènes considérés comme importants dans la carcinogenèse du sein (**Polyak K, 2002**).

La première étape de cancérisation est une phase d'initiation. Elle se caractérise par une accumulation de mutations ayant pour conséquence une surexpression des facteurs pro oncogéniques. Les cellules sont génétiquement anormales mais toujours contrôlées par l'environnement cellulaire via les jonctions serrées (gap-junction). Lorsque les cellules entrent dans la seconde étape dite de promotion, elles acquièrent leur indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance grâce aux pro-oncogènes, et perdent leur capacité de communication intercellulaire.

Et enfin, une dernière étape dite progression, il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale et de la capacité métastatique (**Hamid, 2011**).



**Figure 4:** Bases moléculaires de la cancérogénèse (**Antoine et al., 2010**).

## 4. Classification des tumeurs malignes du sein

### 4.1. Cancer in situ

La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière du canal galactophorique. Il s'agit d'un carcinome intracanalair. Soit des acini situés dans les lobules, il s'agit alors d'un

carcinome intra lobulaire mais la membrane basale est toujours respectée, avec absence d'infiltration (**Holland et al., 1994**).

- **Le carcinome canalaire in situ (CCIS)** : il se définit comme un carcinome se développant dans le canal, n'infiltrant pas le tissu conjonctif. Il représente environ 4 % des cancers et se caractérise par sa découverte fréquente sur des micros calcifications mammographiques et par sa multicentricité (**Holland et al., 1994**).

- **Le carcinome lobulaire in situ (CLIS)** : il se définit comme un carcinome intéressant les canalicules intra-lobulaire comblées et distendues, par une prolifération de cellules de petite taille sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Il représente d'environ 2.5% des cancers et se caractérise par son caractère multicentrique et sa tendance à la bilatéralisation (**Holland et al., 1994**).

#### **4.2. Cancer infiltrant**

Il s'agit d'un cancer envahissant le tissu mammaire, évoluant localement puis métastasant (premier relais : ganglions axillaires) (**Fattaneh et al., 1992**).

- **Le carcinome canalaire infiltrant (CCI)** : c'est le cancer du sein le plus fréquent (environ 80%). A mesure que les cellules cancéreuses envahissent le sein, il peut présenter trois types d'architecture : bien différencié avec des structures tubulaires prédominantes, moyennement différencié et indifférencié avec une absence de structures glandulaires (**Holland et al., 1994**).

- **Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI)** : c'est la deuxième forme de CS par ordre de fréquence (environ 10%). Ces cancers ne provoquent pas d'inflammation et sont donc moins palpables et moins visibles à la mammographie ; en partie pour ces raisons, lors de leur découverte, ces cancers ont déjà une taille supérieure aux cancers canaux (**Holland et al., 1994**).

#### **4.3. Classification TNM**

Plus la connaissance des tumeurs s'améliore, plus l'hétérogénéité s'accroît. Il est nécessaire de pouvoir regrouper les tumeurs en groupes homogènes sur un plan pronostique et thérapeutique. La classification TNM proposée par Pierre Denoix a le mérite de répondre à ces exigences.

- ✚ La taille de la tumeur (T).
- ✚ L'envahissement ganglionnaire (N).
- ✚ La présence de métastases à distance (M).

Elle a été retenue comme base de classification par le comité de nomenclature et de statistique de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (figure3). Elle est basée sur le principe de l'extension anatomique déterminé par la clinique et l'histopathologie ( voir annexe 01) (Viale , 2006).

#### 4.4. La classification du grade

L'évolution d'un cancer est liée à son degré d'anaplasie par rapport au tissu d'origine. En effet, plus une tumeur est anaplasique plus l'évolution est péjorative. La classification histopronostique la plus utilisée actuellement est le grade de « Scarff, Bloom and Richardson» (SBR), revu par le groupe de Nottingham, repris par l'European Community Working group for Breast Pathology et préconisé par l'OMS. La méthode du *grading* SBR consiste à évaluer trois paramètres morphologiques:

- ✚ La formation de tubules ou degré de différenciation
- ✚ Le pléomorphisme nucléaire ou degré d'anisonucléose
- ✚ La fréquence des mitoses.

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Les différents scores sont additionnés pour obtenir le grade histologique global :

- \_ Grade I = score 3-5 (pronostic favorable)
- \_ Grade II = score 6-7 (pronostic intermédiaire)
- \_ Grade III = score 8-9 (pronostic sombre)

Les cancers de grade I sont mieux différenciés, tandis que les cancers de grade III le sont moins. Les cancers indifférenciés ont habituellement une évolution plus grave et plus rapide (annexe 02) (Amat *et al.*, 2002).

## 5- Traitement du cancer du sein

Le traitement du cancer du sein est multidisciplinaire. En plus du traitement chirurgical local s'ajoutent des traitements néo-adjuvants (préopératoire) ou adjuvants (post opératoire) que sont la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée, seule ou en association. Malgré leur bénéfice certain, ils engendrent de lourds effets secondaires

### 5-1 La chirurgie

La chirurgie est en général la première ligne de prise en charge thérapeutique. Elle varie en fonction du stade et du potentiel évolutif de la tumeur.

Dans les cas les plus agressifs, on réalise une mastectomie radicale qui consiste en une ablation complète du sein, des muscles pectoraux avec curage axillaire systématique.

Cependant, on favorise des traitements de plus en plus conservateurs pour les cancers les moins avancés. On peut réaliser une mastectomie partielle qui consiste en l'exérèse d'une partie seulement de la glande mammaire avec une exploration par la procédure du ganglion sentinelle du creux axillaire afin d'éviter son évidement complet et ses conséquences potentiellement invalidantes. Une tumorectomie peut également être réalisée. Elle consiste en une exérèse locale de la tumeur en préservation au maximum la glande mammaire (**Antoine et al., 2010**).

## **5.2 La radiothérapie**

C'est un traitement locorégional utilisant des rayons cibles pour détruire les cellules tumorales et ce en lésant leurs chromosomes ce qui bloque leur division et induit la mort cellulaire. Le but de la radiothérapie est de limiter le risque de récurrence local et régional ainsi que la diminution du risque de métastases secondaires (**Kataja1, 2009**).

## **5.3 La Chimiothérapie**

Le CS est l'un des cancers les plus chimio-sensibles. La chimiothérapie peut être utilisée en situation néo-adjuvante pour réduire la taille de la tumeur et permettre ainsi un traitement chirurgical conservateur, en situation adjuvante ainsi qu'en situation métastatique (**Sagliet et al., 2003**). Le principe de la chimiothérapie est d'empêcher la division des cellules engagées dans le cycle cellulaire. Les substances utilisées à cet effet capables d'endommager les cellules sont dites cytotoxiques. Dans l'objectif de réduire les résistances précoces, la poly chimiothérapie est plus souvent utilisée par rapport à la mono-chimiothérapie. Malgré l'efficacité de cette thérapie, sa non spécificité est un inconvénient majeur car les agents chimio thérapeutiques attaquent l'ensemble des cellules en division sans aucune distinction entre les cellules saines et les cellules tumorales. Elle présente donc de nombreux effets secondaires tels que l'alopécie, anémie, immunodépression, diarrhées.

Les principaux médicaments antimétabolites utilisés dans le cancer du sein sont: qui stabilisent exagérément le fuseau mitotique empêchant ainsi les qui s'intercalent entre les brins d'ADN et inhibent l'activité du topo isomérase II qui permet la fusion des brins préalable à leur

réplication qui Inhibent la synthèse de l'ADN en bloquant l'activité de la Thimidylate synthase dont le rôle est la biosynthèse de la thymidine.

#### **5.4 L'hormonothérapie**

La prédiction de la réponse à l'hormonothérapie est définie par la présence de RH (œstrogènes et progestérone) sur la tumeur primitive. Le but de l'hormonothérapie est de bloquer l'action des œstrogènes, facteur de croissance tumorale. L'hormonothérapie est indiquée chez les femmes ayant une tumeur hormonosensible et pendant une durée de 5ans ((Belkacémi et al., 2010). Les deux principales thérapeutiques sont :

- ✓ **Les anti-estrogènes** dont le chef de file est le tamoxifène. Il est indiqué chez les femmes non ménopausées. Le tamoxifène réduit le risque de rechute ainsi que le risque de cancer du sein controlatéral.
- ✓ **Les inhibiteurs de l'aromatase** dont les chefs de file sont l'anastrozole et le letrozole, sont indiqués chez les femmes ménopausées. Ils réduisent les risques de rechute.

#### **5.5 Les thérapeutiques ciblées**

Depuis 2005, les stratégies thérapeutiques du cancer du sein primaire ont été bouleversées pour les patientes sur exprimant la protéine HER-2. Le trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal humanisé anti HER-2 (human epidermal growth factor receptor), est la première thérapeutique ciblée mise sur le marché dans le cancer du sein Il agit spécifiquement sur le récepteur HER-2 en le bloquant (Smeltz et Bare, 2006).

### **6. Les complications cardiaques des traitements**

#### **6.1 Toxicité de la radiothérapie**

Le cœur de part sa localisation anatomique, est un organe sensible à la radiothérapie, en particulier lorsque c'est le sein gauche qui est ciblé. Le mécanisme de toxicité incriminé est lié à la production de radicaux libres induisant une fibrose progressive des différents tissus cardiaques. Selon le tissu lésé, on observe une atteinte restrictive, constrictive ou encore une insuffisance coronarienne. Les facteurs de risque, conditionnés par le status du patient et par les modalités du traitement oncologique choisi, sont importants à connaître ( Lee et Mallik, 2005).

Il était habituellement admis que les complications cardiaques des rayonnements ionisants (RI) représentaient la deuxième cause de décès après la progression de la maladie néoplasique chez les patients qui avaient reçu une irradiation médiastinale (**Gaya et Ashford, 2005**).

Les manifestations cliniques peuvent apparaître durant la radiothérapie mais surviennent le plus souvent des mois, voire des années après le traitement (**Henry et al., 1992**).

### **6.1.1. Manifestations cliniques**

#### **a. Atteintes aiguës**

Pendant l'irradiation, les symptômes sont surtout marqués par l'atteinte péricardique. Il s'agit d'une maladie inflammatoire bénigne, en fait rare, et ne nécessitant qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement. Habituellement, ces symptômes disparaissent en quelques semaines et ne constituent pas un facteur de risque pour le développement futur d'une péricardite chronique constrictive. Cependant, une véritable péricardite aiguë peut survenir dans les mois qui suivent le traitement, voire jusqu'à deux ans après l'irradiation (**Coltart et al., 1985**).

#### **b. Atteintes tardives**

Péricardite chronique constructive: Une péricardite chronique peut survenir tardivement, plusieurs mois à plusieurs années après l'irradiation.

Comme pour la péricardite aiguë, les symptômes de la péricardite chronique ne sont pas spécifiques. Souvent asymptomatique, celle-ci peut être détectée par la radiographie thoracique, l'ECG ou une échographie cardiaque systématique

La majorité de ces péricardites guérissent spontanément et sans séquelle.

Cependant, quelques-unes évoluent jusqu'au stade de péricardite constrictive tardive et, dans de rares cas, l'importance et la rapidité de formation de l'épanchement sont responsables d'une tamponnade nécessitant une péri cardectomie ou un drainage du péricarde (**Hancock et al., 1993**).

#### **c. Myocardite**

La myocardite survient en général chez des patients qui présentent déjà une péricardite constrictive avec des signes sévères d'insuffisance cardiaque diastolique (**Remouchamps et al., 2003**).

#### **d. Atteintes coronariennes**

Les complications coronariennes sont plus rares que les atteintes péricardiques. Cependant, leur fréquence réelle est très probablement sous-estimée car elles sont souvent asymptomatiques ou responsables de lésions cardiaques secondaires non spécifiques (myocardiopathies, valvulopathies, troubles de la conduction... etc) (**Giraud et Cosset, 2004**).

#### **e. Valvulopathies**

La relation entre valvulopathies et RI est difficile à prouver. Le principal mécanisme serait une atteinte indirecte des valves par un processus de fibrose myocardique périvalvulaire qui entraînerait secondairement leur dysfonction. (**Carlson et al., 1991**).

L'atteinte valvulaire est le plus souvent du type d'insuffisance mitrale ou aortique.

#### **f. Troubles de conduction**

Comme pour les troubles valvulaires, il est très difficile de démontrer un lien direct entre les troubles de conduction et les RI (**Fajardo, 1977**).

Les troubles de conduction restent le plus souvent asymptomatiques ; ils ne sont souvent détectés que sur un ECG systématique où l'on constate habituellement des troubles de la phase de repolarisation dans les dérivations précordiales. Cependant, des atteintes plus sérieuses telles que des troubles de la conduction atrioventriculaire ou intra ventriculaire ont été décrites entre 1 et 23 ans après une irradiation (en moyenne 13 ans) (**Lindahl et al., 1983**).

## **6.2 Cardiotoxicité de la chimiothérapie**

### **6.2.1 Cardiotoxicité des anthracyclines**

Les anthracyclines représentent toujours un pilier de la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein. (**VonHoff et al., 1979**). L'utilisation de ces drogues s'accompagne d'un risque variant de 10 à 50 % de cardiotoxicité, Le mécanisme de cardiotoxicité des anthracyclines n'est pas parfaitement connu. Les données les plus convaincantes supposent la génération de radicaux libres, mais aussi un mécanisme non enzymatique induisant la synthèse d'ions ferriques (**Murphy et Dargie, 2007**). qui auraient un potentiel délétère au niveau du myocyte du fait de sa faible capacité anti-oxydative (**Bilingham et Bristow, 1984**)

les anthracyclines induites également :

La libération de catécholamines et d'histamine, et la perturbation de la circulation transmembranaire du potassium, du calcium et du sodium (**Wojtacki et al., 2000**).



### **6.3 Association de la radiothérapie à la chimiothérapie**

Il est maintenant clair que les patients qui reçoivent une irradiation médiastinale avant, pendant ou après une dose d'anthracyclines sont à risque de développer des complications cardiaques plus ou moins graves, même à des doses de chimiothérapie inférieures à celles habituellement considérées comme seuil ( $< 450 \text{ mg/m}^2$ ). Bien sûr, d'autres cofacteurs tels que l'âge ou les cardiopathies coexistantes augmentent ce risque. En résumé, une irradiation médiastinale d'environ 20 à 30 Gy, associée aux anthracyclines, multiplie environ par 2 la fréquence d'épaississement péricardique par comparaison à un traitement exclusif par chimiothérapie. Un surcroît d'atteintes valvulaires, le plus souvent asymptomatiques, a également été retrouvé en cas d'association radiothérapie-anthracyclines (**Bristow et al., 2000**).

### **6.4 Cardiotoxicité du traitement hormonal**

Certains traitements hormonaux peuvent entraîner des accidents cardiovasculaires en favorisant la survenue de thromboses vasculaires, surtout au cours des deux premières années de traitement provoquant ainsi une diminution de la libido, la survenue d'accidents cardiovasculaires: insuffisance cardiaque congestive, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde. C'est le cas des traitements anti-oestrogéniques essentiellement le tamoxifène (**Ewer et Gluck, 2009**). Les IA bloquent le métabolisme de l'androsténone et de la testostérone, eux-mêmes dérivés du cholestérol et peuvent en ce sens augmenter sa concentration (**Bundred, 2005**). Dans les trois grandes études, qui ont comparé les IA au tamoxifène, il y avait une augmentation non significative des événements cardiovasculaires pour les trois IA (**Markopolous et al., 2006**).

### **6.5 Cardiotoxicité des thérapeutiques ciblées**

#### **➤ Trastuzumab**

Lors des essais de phase II avec le trastuzumab aucun événement cardiaque n'avait été noté, les essais de phase III ont mis en évidence une importante cardiotoxicité avec un taux d'insuffisance cardiaque congestive sévère de 0,6% à 4% dans les grands essais du Trastuzumab en adjuvant (**Chien et Rugo, 2010**).

L'action du Trastuzumab est particulièrement délétère lorsqu'elle est associée à une cure d'anthracyclines : dans ces cas, le taux d'atteinte myocardique peut alors atteindre près de 30

%26. A l'inverse des anthracyclines la cardiotoxicité du trastuzumab est réversible à l'arrêt de cette drogue (**Tarantini *et al.*, 2012**).

# *Chapitre 2*

## *Les Troponines*

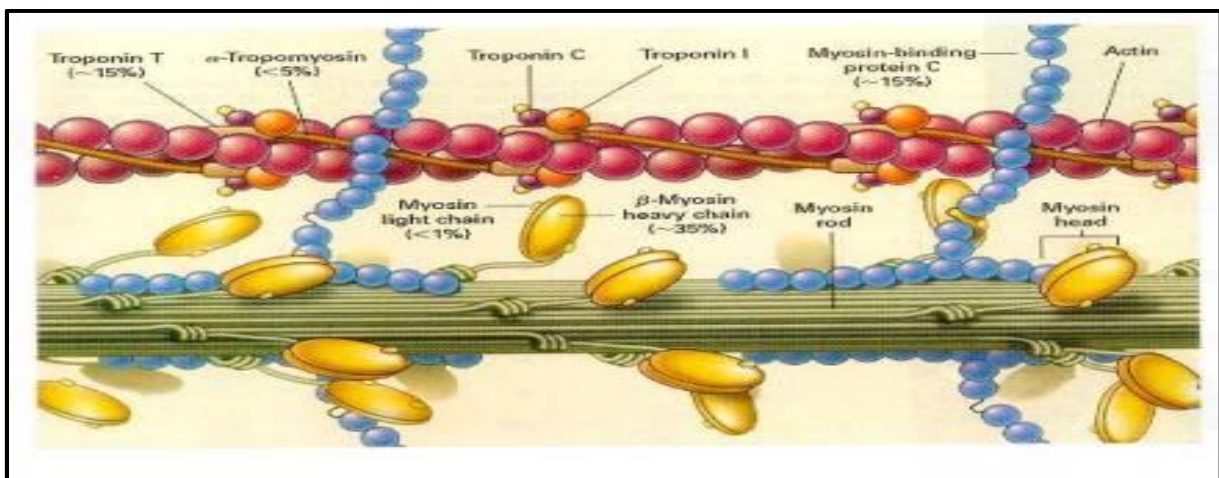
## Chapitre 2 : complexe des troponines

### 1- Introduction

Tous les types de muscles, lisses ou striés, engendrent le mouvement au moyen de la contraction. L'élément contractile de la cellule musculaire striée est la myofibrille, constituée d'unités régulièrement répétées : les sarcomères.

Chaque sarcomère contient lui-même deux séries de filaments protéiques (**fig 7**).

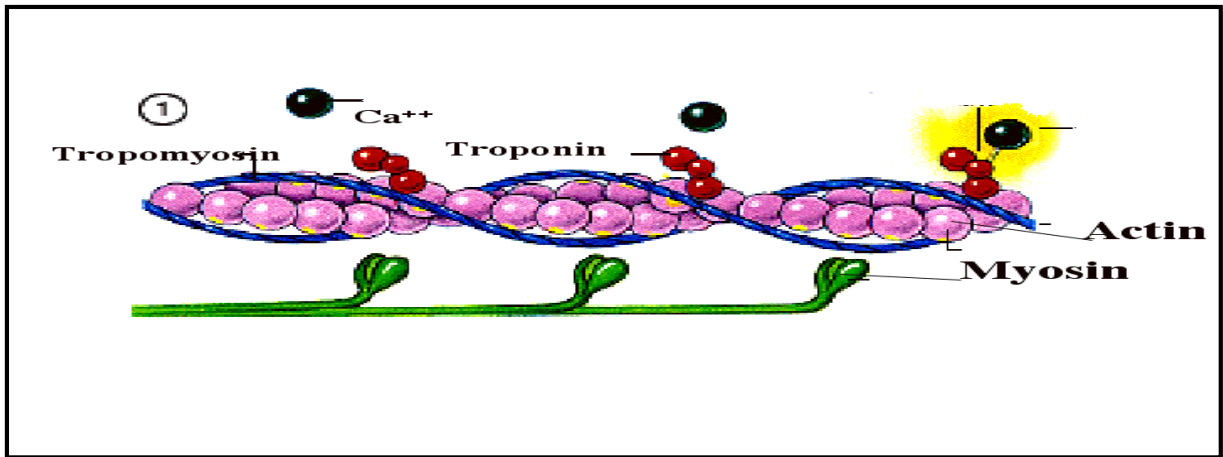
- Le filament épais de myosine.
- Le filament fin constitué d'actine, de tropomyosine et du complexe ternaire des troponines.
- Le filament d'actine est constitué d'une double hélice d'actine F, l'actine F étant un polymère d'unités globulaires d'actine G.
- La tropomyosine, protéine fine composée de deux chaînes en hélice alpha, se loge dans le sillon de l'actine et favorise la rigidité du filament.
- Le complexe ternaire des troponines (**Lefevre, 2000**).



**Figure 5** : structure des myofibrilles (**Solaro et Rarick, 1998**).

### 2- Définition

Les troponines sont des protéines qui contrôlent les interactions entre l'actine et la myosine, assurant la contraction ou la compression du muscle cardiaque en fonction du calcium intracellulaire (**Fig 8**). Trouvées dans les muscles cardiaques et squelettiques tous les 40nm le long du filament mince (**Brown et Bertholet, 1997**).

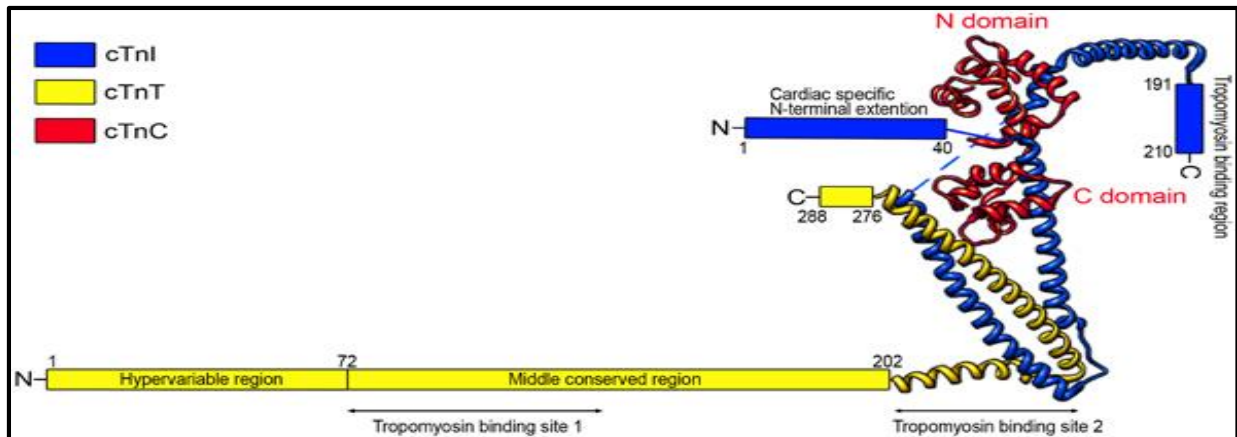


**Figure 6** : Représentation schématique du complexe troponine (Solaro et Rarick, 1998).

### 3- Structure et Propriétés biochimiques

Ce trimère de 83kda est constitué de trois sous-unités polypeptidiques, dénommés respectivement (figure 10) :

- La troponine I : TnI (**PM= 21 kDa**) : La TNI est une protéine basique constituée d'une seule chaîne polypeptidique de 191-210 AA.
- La troponine T : TnT (**PM= 37 kDa**) : Cette protéine peut être divisée en un domaine N-terminal (résidus 1-202) et un domaine C-terminal (résidus 276-288).
- La troponine C : TnC (**PM= 18 kDa**) : La TNC présente une structure étendue en haltère avec deux domaines globulaires N et C-terminaux, séparés par une hélice centrale. Chaque domaine contient deux sites de liaison au calcium. Les sites calcium-spécifiques I et II du domaine N sont de faible affinité pour le  $Ca^{++}$ . Ceux du domaine C, les sites III et IV sont de haute affinité pour le  $Ca^{++}$  et lient également le  $Mg^{++}$  (Coudrey, 1998).



**Figure 7:** Structure hétéro trimérique du complexe de troponine (Vaneerd et Takahashi, 1975).

## 4- Rôle physiologique

Les protéines du complexe troponine, régulatrices de la contraction musculaire myocardique, sont codées par une super famille de gènes dont les membres sont exprimés différemment selon le type de fibre musculaire. Ce complexe au niveau cardiaque est exprimé préférentiellement dans l'atrium et le ventricule (Brown et Bertholet, 1997).

### 4-1 La troponine C (TNC)

La TNC, petite protéine acide de 18 kDa, représente la sous-unité du complexe capable de lier le calcium (C pour Calcium). Elle appartient au groupe des calciprotéines.

Le rôle régulateur serait exercé par la liaison du  $Ca^{++}$  sur les sites I et II du ++ domaine N, responsable de l'activation calcium-dépendante de la contraction musculaire. Le domaine C (sites III et IV) aurait plutôt un rôle structural d'ancrage de la TNC aux autres composants du complexe des troponines (Szesna *et al.*, 1996).

### 4-2 La troponine T (TNT)

La TNT (T pour Tropomyosine) sert à positionner le complexe des troponines sur la myofibrille. Elle permet de propager l'effet inhibiteur de la TNI via la tropomyosine aux monomères d'actine en absence de calcium, de lever cette inhibition en présence de calcium, et d'activer l'ATPase de

l'actomyosine. La région N-terminale de la TNT jouerait un rôle dans l'activation de l'ATPase tandis que la région C-terminale serait impliquée dans l'inhibition via la tropomyosine, la TNI et la TNC (**Malnic et al., 1998**) (interaction indépendante du calcium entre la partie C-terminale de la TNT et la partie N-terminale de la TNI).

#### **4-3 La troponine I (TNI)**

La TNI, sous-unité inhibitrice des troponines (I pour Inhibitrice) existe sous une forme globulaire compact avec un cœur hydrophobe (**Leszyk et al., 1998**).

Mais la TNI isolée pourrait se présenter sous une forme étendue et flexible, expliquant sa grande sensibilité à la protéolyse et la phosphorylation possible de plusieurs résidus

Cette caractéristique permettrait à sa chaîne polypeptidique de s'adapter pour interagir avec les différentes protéines du filament fin ; actine, tropomyosine, TNC et TNT, jouant un rôle central dans le processus de régularisation de la contraction musculaire (**Perry, 1999**).

En liant l'actine et en empêchant la formation du complexe actomyosine, la TNI inhibe l'activité  $Mg^{++}$  ATPasique de ce complexe. Cette activité inhibitrice est potentialisée par la présence de tropomyosine et peut être neutralisée par la formation d'un complexe avec la TNC en présence de  $Ca^{++}$ .

Ainsi, la TNI " se balance entre l'actine en l'absence de  $Ca^{++}$  et la TNC en présence de  $Ca^{++}$

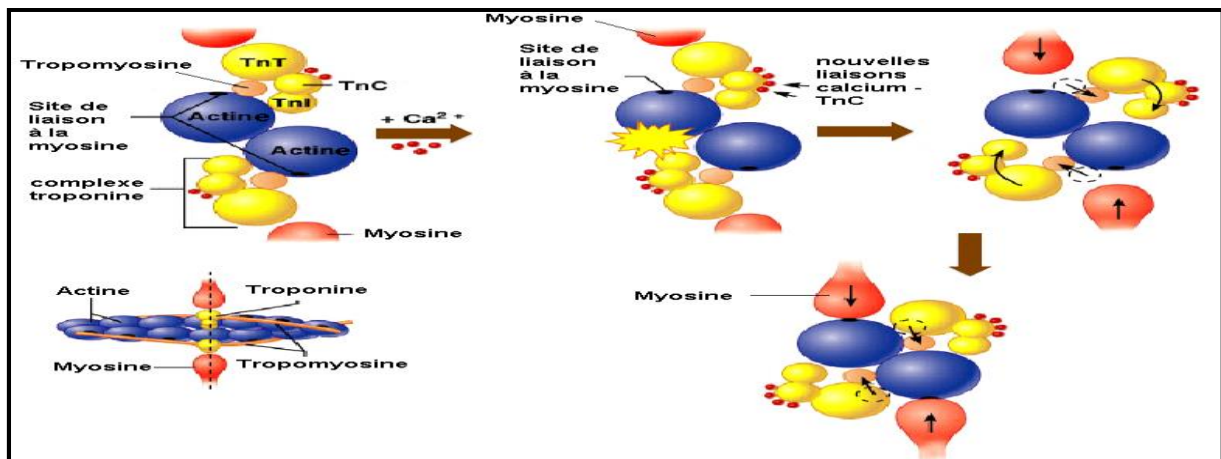
La région de la TNI, située sur la partie N-terminale, responsable de cet effet inhibiteur est appelée le peptide inhibiteur. Certains résidus C-terminaux seraient aussi en cause dans cette interaction.

Une meilleure compréhension de l'interaction entre la TNI et la TNC ainsi que la détermination de leur conformation dans le complexe binaire I/C ou ternaire I/T/C est d'un grand intérêt pour mieux percevoir à terme les processus moléculaires aboutissant à la contraction et à sa régulation (**Ferrieres et al., 1998**).

### **5- Couplage Excitation /Contraction**

La contraction musculaire est régulée par une cascade de signaux neuronaux d'où résulte une augmentation de la concentration du calcium cytosolique. L'interaction du calcium libéré, avec la troponine C (4 sites de fixation du calcium) va lever l'inhibition de l'interaction entre actine et myosine exercée par la troponine I et potentialisée par la tropomyosine.

La troponine T sert ici de lien de transmission entre les troponines et la tropomyosine, permettant l'éloignement de cette dernière. Les têtes globulaires de la myosine vont pouvoir interagir avec l'actine, formant le complexe actomyosine. Elles exerceront alors pleinement leur activité ATPasique nécessaire pour fournir l'énergie de la contraction musculaire par l'hydrolyse de l'ATP. La contraction se fera par glissement des filaments fins et épais les uns sur les autres.



**Figure 8 :** Représentation schématique du rôle du complexe troponine dans la contraction musculaire (Gipsy et part, 2002).

## 6- Les iso formes de TN

### 6-1 La troponine C (TNC)

Il existerait une seule forme identique au niveau du cœur et du muscle squelettique (Mac coy, 1996) ou bien deux iso formes, exprimées différemment en fonction du type de tissu et au cours du développement.

La TNC squelettique (fTNC) serait exprimée dans le muscle squelettique rapide tandis que l'iso forme cardiaque (cTNC) serait une composante du muscle squelettique lent et cardiaque (Vaneerd et TakahashiA, 1975).

### 6-2 La troponine T (TNT)

On dénombre douze iso formes musculaires squelettiques de la TNT, réparties dans les muscles lents et rapides, et deux iso formes cardiaques. Ces iso formes sont identiques à 90% : leur hétérogénéité porte sur 6 à 11 aa (acides aminés) (Christenson et al., 1998).



### 3. La troponine I (TNI)

Isoformes :

- cardiaque : cTNI
- Squelettique rapide : fTNI
- Squelettique lent : sTNI

Leur poids moléculaire varie de 19.8 kDa à 22.5 kDa. Une analyse des séquences des iso formes de TNI et de leur cDNA inter et intra espèces indique que la moitié C-terminale de la protéine (résidus 101 à 182) est hautement conservée alors que la moitié N-Terminale présente de grandes divergences de taille comme de Séquence (**Wu et Mac cord, 1998**). L'iso forme cardiaque humaine de la TNI possède une séquence de 31 acides aminés supplémentaires sur son extrémité N-terminale par rapport aux iso formes des muscles squelettiques, ce qui induit une différence de 40% (ou au contraire une homologie de 60%). Cette séquence polypeptidique possède une propriété unique, celle de pouvoir être phosphorylée in vivo sur une sérine par une protéine kinase activée par l'AMP cyclique. Le rôle physiologique de cette phosphorylation sur la TNI serait de permettre au myocarde de répondre aux fluctuations hormonales. Par exemple, après une stimulation par l'adrénaline, la sensibilité au Ca<sup>++</sup> du système activateur (TNC) est réduite. Ce mécanisme permettrait d'éviter la sur stimulation cardiaque induite par les catécholamines grâce à un phénomène de rétrocontrôle négatif (**Olatidoye et al., 1998**). La troponine I cardiaque n'est pas exprimée dans le muscle squelettique durant le développement fœtal ou dans le muscle squelettique de l'adulte en réponse à un stimulus pathologique. Elle peut ainsi être plus spécifique que la TNT cardiaque chez les malades atteints de maladies musculaires chroniques (**Brown et Bertholet, 1997**).

La TNTc fœtale, qui est semblable à la sTNI, est l'iso forme cardiaque prédominante pendant la période fœtale. La complète transition en TNIC ne se fait chez l'homme qu'après la naissance. C'est pourquoi la TNIC reste confinée au myocarde et n'est jamais ré exprimée dans le muscle squelettique (**Bodor, 1994**).

## 7- Méthodes de dosage des troponines I et T

Le dosage des troponines permet de faire un diagnostic quelques jours après un épisode évocateur de nécrose myocardique non pris en charge sur le moment (**Braunwald et al., 2000**).

### 7-1 Généralités

La plupart des tests commerciaux proposant le dosage de la troponine Ic ont pour point commun d'être des techniques E.L.I.S.A. (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) type "sandwich", Le

prélèvement peut être veineux ou artériel. Le dosage est fait après centrifugation à partir du plasma, sérum ou sang total. Pour le temps de réalisation, il faut compter une heure, avec le transport et les 15 minutes de centrifugation. Il existe également des kits de dosages rapides, réalisables en une vingtaine de minutes sur des automates multiparamétriques, fiables lorsqu'ils sont utilisés par des opérateurs entraînés (**Hamm et al., 1997**). La plupart des tests contiennent deux anticorps spécifiques :

- ✚ Un premier anticorps anti-troponine IC est fixé sur une phase solide. Le sérum à doser est mis en contact avec cet AC.
- ✚ Un deuxième anticorps monoclonal anti-troponine IC nommé conjugué sur lequel est fixé un système de révélation est ajouté. Puis il y a élution de la partie du conjugué non fixée à la troponine (en excès). La révélation est ensuite réalisée par l'addition d'un substrat spécifique chromogène (sel de di ammonium de l'acide azimo 2, 2'- di [éthyle-3 benzothiazoline sulfonique-6] ou ABTS) ainsi que celle d'un substrat de la peroxydase (le peroxyde d'hydrogène ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui émettra un signal proportionnel à la quantité d'anticorps donc de troponine retenue en sandwich c'est à dire présente au départ dans le sérum (**Heeschen et al., 1998**).

Les tests commercialisés diffèrent en revanche par :

- la nature des anticorps utilisés
- la localisation des épitopes de la troponine IC reconnus
- la méthode de révélation.

### **7-2 Système d'immuno-analyse ARCHITECT ci 8200 Troponine-I**

ARCHITECT STAT Troponin-I est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détermination quantitative de la troponine-I cardiaque dans le sérum et le plasma humains sur l'ARCHITECT *i* en deux étapes (**Primus et al., 1988**).

## **8- Intérêt du dosage des troponines I et T**

Le dosage de la TNC ne présente pas d'intérêt car non cardio-spécifique.

Du fait de leur spécificité myocardique c'est bien évidemment dans les situations de souffrance myocardique, au premier rang desquelles les souffrances d'origine ischémique, que le dosage des troponines I et T va être particulièrement utile (**Greenon et al., 2001**).

Les syndromes coronariens pouvant être considérés comme un continuum pathologique, une élévation même modérée de la troponine définit un patient à risque. L'importance de ce risque est proportionnelle à l'élévation de la concentration de troponine I et T. Il existe pour la troponine deux seuils diagnostiques :

- ✚ Le premier est défini comme la valeur correspondant au 99<sup>ème</sup> percentile d'une population indemne de pathologie cardiaque et définit la valeur seuil de référence.
- ✚ Le deuxième, seuil décisionnel de l'IDM, doit être calculé par la construction de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic curve) en comparant une population présentant un IDM à une population de patients indemnes (**voir annexe 4**).

Tout patient présentant une valeur intermédiaire entre les 2 seuils doit être suivi et considéré comme présentant des "dommages myocardiques (**Lefevre, 2000**).

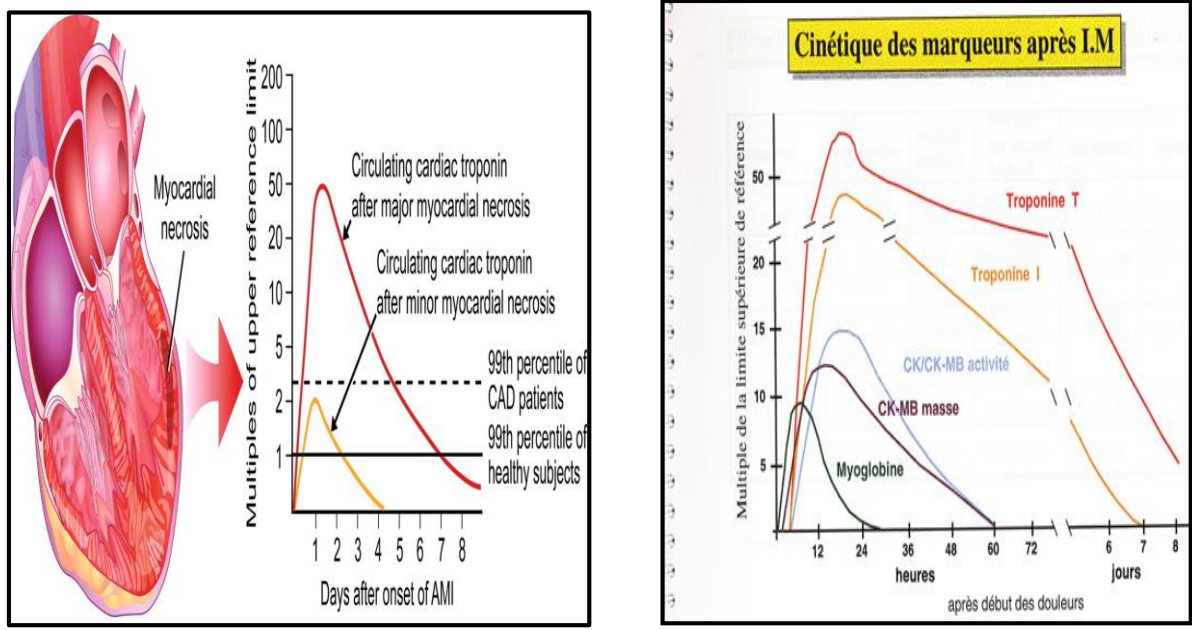
- Le dosage de la TnIc a ainsi été préconisé dans le suivi de la cardio-toxicité chimio-induite par les anticancéreux comme les anthracyclines ou la doxorubicine ainsi que dans les diagnostics de contusions cardiaques (**Carrier et al., 2000**).

## 9- Cinétique

La troponine peut s'élever en cas d'atteinte myocardique, par le biais de lésion cellulaire (traumatique, inflammatoire). Dans les myocardites aiguës, les troponines sont élevées dans environ 35 % des cas, le plus souvent dans le premier mois d'apparition des symptômes (**Angelini et al., 2000**). Contrairement aux syndromes coronariens aigus, il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'élévation des troponines et l'évolution ultérieure des patients (**Ammann et al., 2003**). L'allure de la courbe de libération de la cTNI au cours de l'IDM est biphasique. La concentration de la TNI augmente vers la troisième heure (3 à 12 h) après le début de la nécrose. Un premier pic a lieu entre la 12<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heure, suivie d'une phase de décroissance. Puis un deuxième pic apparaît plus tardivement vers le 5 jour. Des taux significatifs persistent au delà du 10<sup>ème</sup> jour (**Laperche et Juin, 1995**).

Cette cinétique particulière peut s'expliquer par la répartition de la molécule dans le myocarde liée à l'existence de lésions anatomiques à risque des vaisseaux coronaires

au cours de l'angor instable (**Morrow et al., 2001**). Le premier pic correspondrait à la libération de la cTNI provenant d'un pool cytosolique (6% de la TNI), qui serait une réserve pour la synthèse de TNI myofibrillaire. Le second pic serait dû à la fuite de troponine faisant suite à la lyse de l'appareil myofibrillaire (**Laperche et Juin, 1996**).



**Figure 9:** Cinétique d'apparition des principaux marqueurs cardiaque après l'IDM (James, 2013)

### 10- Élévation de la troponine en dehors des syndromes coronaires aigus

L'augmentation de la troponine peut être observée, en dehors du syndrome coronarien aigu (SCA), dans l'évolution d'autres cardiopathies, (Antman *et al.*, 2000) comme :

**Tableau 1:** Causes d'élévation de troponine non thrombotique et mécanisme présumé

d'élévation du taux de troponine (d'après (Wang *et al.*, 2002))

Diagnostic	Mécanisme
<i>Demande ischémique</i>	
Sepsis, syndrome inflammatoire	Dépression myocardique
Inadaptation offre-demande	
Hypotension	Baisse des pressions de perfusion
Hypovolémie	Baisse des pressions de remplissage
Fibrillation auriculaire	Inadaptation offre-demande
Hypertrophie ventriculaire gauche	Ischémie sous-endocardique
Ischémie myocardique	
Spasme coronaire	Ischémie prolongée avec myonécroses
Hémorragie cérébrale ou AVC	Système nerveux autonome inadapté
Prise de sympathomimétiques	Effets adrénérgiques directs
<i>Atteinte myocardique directe</i>	
Contusion cardiaque	Traumatique
Cardioversion électrique	Traumatique
Pathologies cardiaques infiltratives	Compression myocytes
Chimiothérapie	Toxicité cardiaque
Myocardite, Péricardite	Inflammatoire
Transplantation cardiaque	
<i>Contrainte myocardique</i>	
Insuffisance cardiaque congestive	Tension pari myocardique
Embolie Pulmonaire	Tension ventriculaire droite
Hypertension pulmonaire	Tension ventriculaire droite
ou emphysème	
Exercice intensif	Tension ventriculaire
<i>Insuffisance rénale chronique</i>	Inconnu

# *Section II*

## *Patientes et méthodes*

## **Patientes et méthodes**

### **1. Objectif**

L'objectif de notre travail a été focalisé sur la détermination quantitative de la troponine- I dans le sérum, pour la détection de lésions cardiaques précoces, induites par la radiothérapie chez les patientes traitées pour un cancer du sein.

### **2. Déroulement de l'étude**

#### **2.1. Type et lieu d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective transversale descriptive et analytique, réalisée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées au service d'Oncologie radiothérapie du centre Hospitalo-universitaire Dr Benbadis Constantine. Les dosages ont été effectués au laboratoire de recherche de biologie et génétique moléculaire de l'université de Constantine 3. L'étude s'est étalée sur une durée de 3 mois (du 14 avril au 20 juin 2016),

#### **2.2. Population étudiée**

L'étude a été réalisée chez 28 patientes âgées entre 36 et 56ans, atteintes d'un cancer du sein prouvé histologiquement, originaires et demeurant à l'Est algérien (Constantine, Mila, Jijel, Tébessa et Sétif).

##### **2.2.1. Critères d'inclusion**

- Cancer du sein non métastatique prouvé histologiquement
- Age > 18 ans
- Patientes candidates à une radiothérapie externe adjuvante et curative
- Consentement éclairé

##### **2.2.2. Critères de non inclusion**

- Cancer du sein métastatique
- Présence d'un deuxième cancer

### **3. Méthodologie**

La méthodologie adoptée dans ce travail, consiste d'abord à l'enregistrement des malades puis à l'établissement d'un questionnaire, avec études des dossiers médicaux des patients avant d'effectuer les prélèvements sanguins.

#### **3.1 Enregistrement**

Pour chaque malade, les tubes de prélèvement doivent être étiquetés soigneusement avec des étiquettes à code-barres contenant le nom, le prénom, le n° d'enregistrement et la date de prélèvement, Ces données doivent être aussi inscrites sur un registre avec la date.

#### **3.2 Questionnaire**

L'étude a été réalisée par le biais d'un questionnaire préétabli (**Voir annexe 5**). Comportant les paramètres suivants :

La provenance, l'âge, ATCD F et P, Contraception orale, la régularité du cycle mensuel, âge premier grossesse, la parité, l'allaitement, la ménopause.

#### **3.3. Etude de dossiers médicaux**

L'étude des paramètres cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques a été réalisée sur les dossiers médicaux des patientes avant le premier prélèvement sanguin

##### **- Paramètres cliniques**

Circonstance de découverte de la maladie, le siège de la tumeur, le diagnostic positif, la Classification TNM

##### **- Paramètres anatomopathologiques :**

- ✓ Paramètres histologiques : Le type histologique et l'envahissement ganglionnaire,
- ✓ Paramètres immun histologiques : Récepteurs hormonaux (RH) et l'oncogène HER-2

##### **- Paramètres thérapeutiques**

Le type de la chirurgie (conservatrice ou radicale), le type de la chimiothérapie et le nombre de cures administrées, volumes cibles, irradiation ou non des aires ganglionnaires.

### **3.4. Prélèvement**

Les prélèvements ont été effectués au service d'oncologie radiothérapie selon les critères suivants :

- le premier prélèvement a été effectué avant la première séance de radiothérapie,
- le deuxième prélèvement à la fin de la radiothérapie (deux dernières séances)
- le troisième prélèvement 2 à 3 semaines après la dernière séance de radiothérapie

Les prélèvements ont été réalisés, après avoir eu le consentement des patientes, par des infirmiers du même service en respectant les conditions de prélèvement (choix du site et de l'aiguille de prélèvement, mise en place d'un garrot au moment de la ponction veineuse, et la désinfection soigneuse du site de ponction).

L'échantillon sanguin a été prélevé par ponction veineuse au pli du coude sur tube hépariné (contenant l'héparinate de lithium) puis il a été acheminé au laboratoire Central de Biochimie.

Centrifugation de l'échantillon à 3000 tr/mn pendant 5 min puis séparation du sérum grâce à une micropipette.

NB : Les échantillons peuvent être conservés pendant 12mois à une température de -10°C jusqu'au moment des manipulations.

Pour obtenir des bons résultats, il est conseillé de ne pas utiliser des échantillons fortement hyperlipidémies. La formation d'un caillot sanguin dans l'échantillon avant la centrifugation peut être à l'origine des résultats erronés.

Il faut éviter aussi les congélations/décongélations répétées des échantillons.





**Figure 10:**Prélèvement par une ponction veineuse.



**Figure 11:**Centrifugation de l'échantillon.



**Figure 12:** Séparation de sérum





**Figure 13:** Conservation des échantillons

### 3.5. Dosage de troponine

Le dosage de troponine a été réalisé à l'aide d'un automate de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) de marque ' *ARCHITECT STAT* Troponine I, avec fonction de traitement d'échantillons urgents.

Les valeurs de troponine-I ont été utilisées comme aide dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde (IDM) et dans l'évaluation des risques des patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu (SCA). Il fournit une capacité de chargement de 8 200 échantillons.

Il a été choisi, pour divers types de tests (immunologiques et chimiques) en raison de la flexibilité de sa plate-forme, la largeur du menu, la facilité d'utilisation, la fiabilité des essais à haute performances et un fonctionnement entièrement intégrée (**Primus et al., 2001**).

Un ordinateur et des logiciels sont intégrés pour plusieurs objectifs : la surveillance des réactifs et des dilutions, le contrôle du déroulement des réactions, le contrôle des résultats (après avoir tapés les noms des patientes et le type d'analyse), le fonctionnement de l'automate et l'identification des échantillons pour maximiser la flexibilité et la productivité du laboratoire.

### **3.6. Principe du dosage sur *ARCHITECT STAT* Troponine-I**

La technique CMI utilise les réactifs suivant :

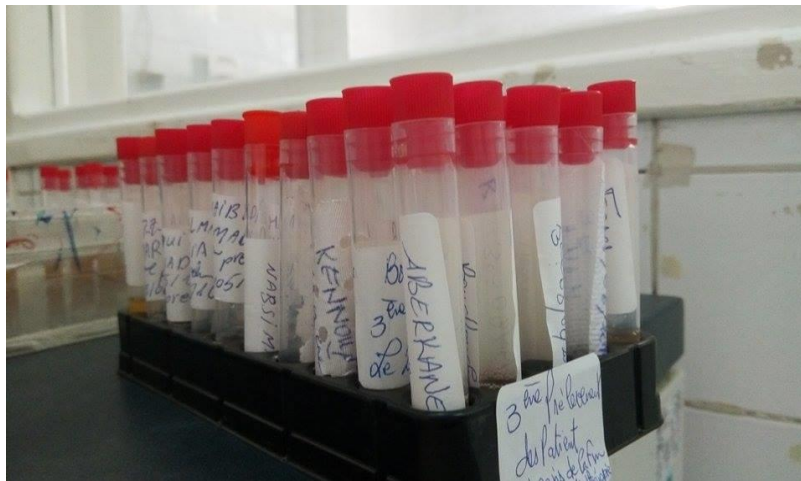
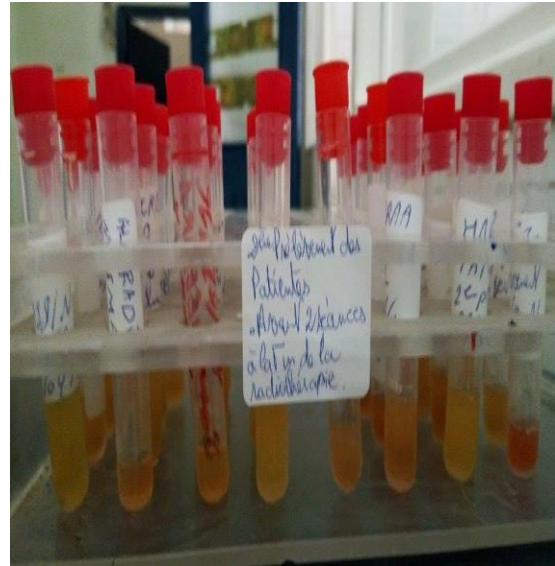
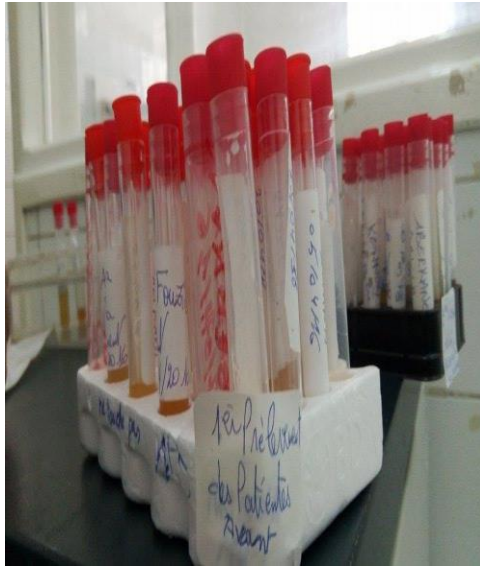
- Microparticules paramagnétiques recouvertes d'une molécule de capture (antigène, anticorps ou particule virale) spécifique de la substance à analyser
- Conjugué marqué à l'acridinium
- Solution de pré activation et solution d'activation.

Dans un premier temps, l'échantillon, le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-troponine-I sont mis en présence. La troponine-I présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-troponine-I. Après incubation et lavage, le conjugué d'anticorps anti-troponine-I marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps. Après une autre incubation et un autre lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité de troponine-I présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique *ARCHITECT i\** System. La concentration de troponine-I est lue par rapport à une courbe standard établie à l'aide de calibrateurs de concentrations connues en troponine-I. (**Bodor, 2000**). La durée totale d'un protocole de dosage est de 29 min dont une période d'incubation de 25min .La valeur seuil Diagnostic du dosage *ARCHITECT STAT Troponine-I* est de 0,32ng/l.

### **3.7. Mode opératoire et conditions d'emploi :**



1. Nous avons décongelés les 84 tubes et soigneusement homogénéisés par passage au centrifugeuse à une vitesse comprise entre 3280 tr/min pendant 5 minutes avant l'emploi, de façon à séparer ensuite les particules en suspension (fibrine, couche lipidique) et de vérifier l'absence des bulles qui vont interagir sur le dosage à l'aide d'une micropipette, Les échantillons peuvent être décongelés seulement une fois.



**Figure 14:**La décongélation des tubes.





**Figure 15:** Centrifugation des échantillons décongelés



**Figure 16 :** Séparation de la fibrine

2. L'échantillon clarifié est transféré dans un godet-échantillon ou un tube aliquot. (L'unité échantillon doit contenir au moins 150µl).



**Figure 17 :** les godets des échantillons

3. Avant de charger le Kit de réactifs sur l'analyseur pour la première fois, le flacon de microparticules doit être homogénéisé afin de remettre en suspension les microparticules qui ont pu se déposer pendant le transport. Après le premier chargement des microparticules, aucune homogénéisation supplémentaire n'est nécessaire.

4. Retourner le flacon de microparticules 30 fois. Examiner visuellement le flacon pour s'assurer que les microparticules sont remises en suspension. S'il reste encore des microparticules collées au flacon, continuer à retourner ce dernier jusqu'à ce qu'elles soient complètement remises en suspension.

5. Une fois que les microparticules ont été remises en suspension, placer un septum sur le flacon afin d'empêcher l'évaporation et la contamination des réactifs et d'assurer leur intégrité :

6. Charger le Kit de réactifs sur l'analyseur ARCHITECT iSystem (**voir annexe 03**).

7. Vérifier que tous les réactifs requis sont présents.

8. S'assurer que chaque flacon de réactif est muni d'un septum. Si nécessaire, demander une calibration.

9. Programmer les analyses.

10. Le volume minimum d'échantillon requis est calculé par le système et imprimé sur le rapport liste des demandes. Afin de minimiser les pertes par évaporation, Vérifier que le volume d'échantillon adéquat est présent dans le godet-échantillon avant d'effectuer le dosage. Nombre maximum de répliques à partir du même godet-échantillon : 10.

11. Préparer les Calibrators et Contrôles.

12. Les ARCHITECT STAT Troponin-I Calibrators et Control doivent être homogénéisés conformément aux instructions de leurs notices respectives.

13. Tenir les flacons à la verticale et distribuer les volumes requis dans chaque godet échantillon respectif, puis distribuer 165 µl de chaque contrôle dans les godets-échantillons respectifs. Volume requis : pour chaque calibrateur : 9 gouttes.

14. Charger les échantillons puis appuyer sur la touche lancée.

15. Les résultats et les tests en cours sont surveillés en temps réel sur le moniteur couleur.

-Les résultats sont affichés sur l'écran après une vérification automatique (par rapport à la solution de contrôle troponine I.

**Tableau 2** : Population d'individus apparemment sains

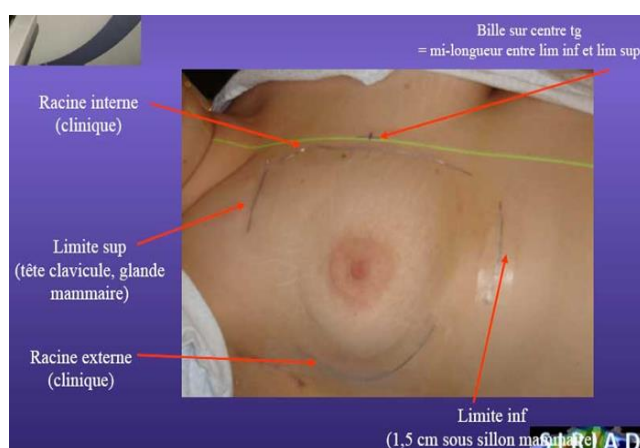
## Population d'individus apparemment sains

Population	Tranches d'âge	Valeurs normales	99 <sup>ème</sup> percentile (µg/l)
Femme	18-62	0,009	0,013
Homme	18-63	0,022	0,033

### 3.7 Radiothérapie

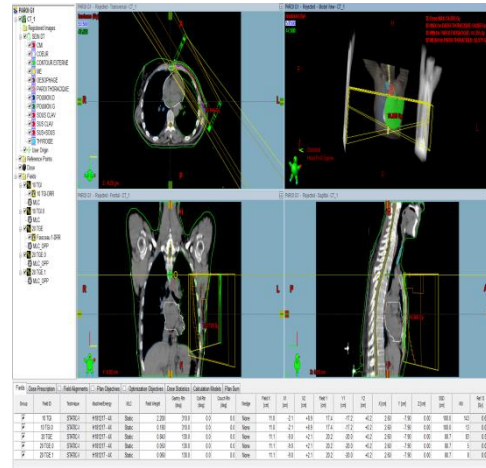
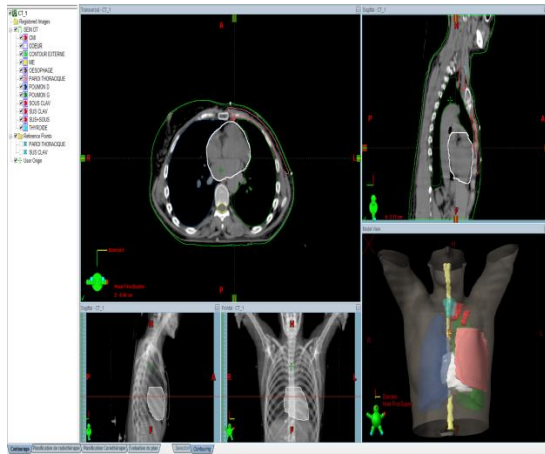
Toutes les patientes ont bénéficiés d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC 3D), selon les étapes suivantes :

1. Repérage du sein ou la paroi thoracique après mastectomie avec acquisition des coupes scénographiques sans injection du produit de contraste par un scanner dédié à la radiothérapie de marque Siemens.

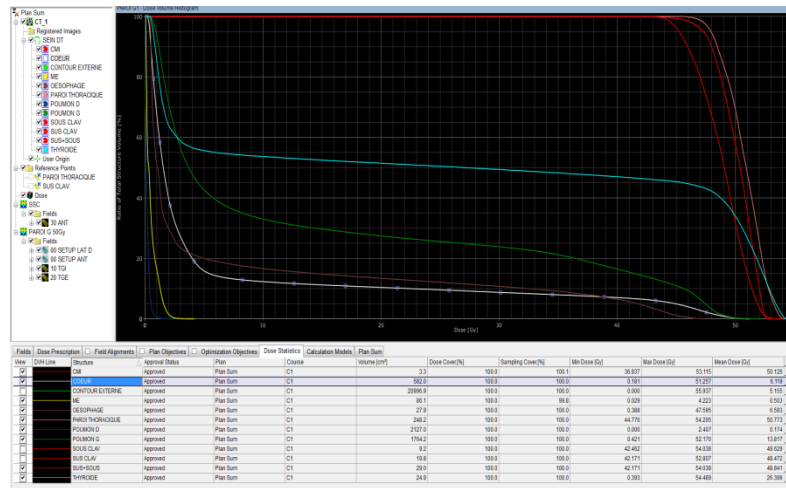


2. Transfert des images scannographiques sur les consoles de Contourage
3. Délimitation des volumes cibles et des organes à risque (OAR).





4. Calcul de la distribution de dose résultante et établissement et analyse des HDV (histogrammes dose-volume).



5. Validation du plan de traitement (par l'onco- radiothérapeute et le physicien médical).

6. La radiothérapie a été délivrée par un accélérateur linéaire de 18 MV Clinac de Varian ou de basse énergie 4MV.

#### 4. Analyse statistique

- Nous avons exploité nos résultats grâce à l'Excel 2007 et à partir de la nous avons adressé des tableaux, des graphes et effectuer des corrélations. L'analyse statistique a été effectuée par : calcul des pourcentages (%).

- Les histogrammes Dose-Volume (HDV) ont été générés pour détecter la dose délivrée au cœur.

# *Section III*

## *Résultatset discussions*

*Références  
bibliographiques*

**A**mat S, Penault-Llorca F, Cure H, (2002) Scarff-Bloom- Richardson (SBR) grading: A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*; 20:791-796

**Ammann P, Naegeli B, Schuiki E, Straumann E, Frielingsdorf J, Rickli H, et al.** (2003). Long-term outcome of acute myocarditis is independent of cardiac enzyme release. *Int J Cardiol.* 89, 217–22.

**Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin, et al.** (2000). Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart.* 84, 245–50.

**Antman E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, et al.** (2000). Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 36, 959–69.

**Antoine M, Teilhac MF, et al.** (2010). De la cellule mammaire normale à la cellule Cancéreuse. *Elsevier Masson SAS* .14-22.

**Apple FS, Ler R, Murakami MM.** (2012). Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem.* 58, 1574–81.

**B**elkacémi Y, Boussen H, Hamdi-Cherif M. (2010). Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du nord. 32es Journées de la SFSPM. *Courbevoie France.* 56-8.

**Bilingham ME, Bristow MR.** (1984). Evaluation of anthracyclines cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treatment Symposia.* 3, 71-6.

**Bodor G.** (1994). Cardiac troponin I : a highly specific biochemical marker for myocardial infarction. *Journal of clinical immunoassay* .17 , 40-44

**Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al.** (2000). ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*. 102, 1193–209.

**Bristow ME, Mason JW, Bilingham ME.** (2000). Dose-effect and structure function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J*. 102, 709-18.

**Brown C, Bertholet B.** (1997). Cardiac Troponin. See Ya Later CK ! CHEST III. 1, 2-4.

**Bundred NJ.**( 2005). The effect of aromatase inhibitors in lipid and thrombosis. *British Journal of Cancer Treat*. 93, 61-6.

**Burstein HJ, Morrow M.** (2015).Nodal irradiation after breast-cancer surgery in the era of effective adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 373, 379-381.

**C**ardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. (2002).

Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 13, 710–5.

**Carlson RG, Mayfield WR, Normann S et al.** (1991). Radiation-associated valvular disease. *Chest*. 99, 538-45.

**Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC.**( 2000). Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 69, 435–40.

**Chien AJ, Rugo HS.**(2010) . The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 9, 335-46.

**Christenson RH, Duh SH, Newby LK, Ohman EM, Califf RM, Granger CB, et al.**

(1998). Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO-IIa Investigators. *Clin Chem.* 44, 494–501.

**Coltart RS, Thom CH, Roberts JT et al.** (1985). Severe constrictive pericarditis after single 16MeV anterior mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Lancet*; 3. 488-9.

**Coudrey L.** (1998). The troponins. *Arch Intern Med.* 158, 1173–80.

**Cramer G, Bakker J, Gommans F, Brouwer M, Kurvers M, Fouraux M, et al.** (2014). Relation of highly sensitive cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy to left ventricular mass and cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 113, 1240–5.

**Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al.** (2013).

Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 368, 987–98.

**D'Errico MP, Grimaldi L, Petruzzelli MF, Gianicolo EA, Tramacere F, Monetti A,**

**et al.** (2012). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels as a potential biomarker for cardiac damage after radiotherapy in patients with left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 82, e239–46.

**Elias H, Pauly J, Burns E,** (1978)histology and microanatomy,4th,New York.

**Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C, Jurecut R, Wildiers H, et al.** (2013). Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 8, 85-1172.

**Ewer MS, Gluck S.** (2009). A woman's heart. the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer*.115, 1813–26.

**Fajardo LF.** (1977). Radiation-induced coronary artery disease. *Chest*; 71. 563-77.

**Fattaneh A, Tavassoli MD,** (1992), Tumors of the mammary gland. Armed forces institute of Pathology.

**Ferrieres G, Calzolari C, Mani JC, Laune D, Trinquier S, Laprade M, Larue C, Pau B.** (1998). Human cardiac troponin I : precise identification of antigenic epitopes and prediction of secondary structure. *Clin. Chem.* 44 , 487-493.

**Frank H, Netter MD.** (2009). Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson ; 5<sup>ème</sup> édition. Paris ISBN . 978-2-294-09473-6.

**Gaya AM, Ashford RFU.** (2005). Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol.* 17, 153-9.

**Gipsy T.** (2002). Muscles and muscle tissue, part B, Adresse URL  
[http://smccd.net/accounts/shij/09PPT\\_lect/09-02\\_pptlect.ppt](http://smccd.net/accounts/shij/09PPT_lect/09-02_pptlect.ppt)

**Giraud P, Cosset JM.** (2004). La toxicité cardiaque de la radiothérapie : physiopathologie, données cliniques. *Bull Cancer*; 9. S147-53.

**Greenson N, Macoviak J, Krishnaswamy P, Morrissey R, James C, Clopton P, et al.** (2001). Usefulness of cardiac troponin I in patients undergoing open heart surgery. *Am Heart J.* 141, 447–55.

**Guigon ARM.** (2006). Etude bibliographique compare entre le cancer du sein et le Cancer mammaire chez les chiennes. Thèse doctorat ; école nationale vétérinaire d'ALFORT ; Corteil. France

**Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T.** (1997).

Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med.* 337, 1648–53.

**Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT.** (1993). Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 7, 1208-15.

**Heeschen C, Goldmann BU, Moeller RH, Hamm CW.** (1998). Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I. *Clin Chem.* 44, 1925–30.

**Henry-Amar M, Hayat M, Meerwaldt J et al.** (1992). Causes of death after therapy for Hodgkin's disease entered on EORTC protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 91, 79-389.

**Holland A** , (1994). ductal carcinoma in situ: A proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* ; 11 :167-180.

**Hughes-Davies L, Sacks D, Rescigno J, Howard S, Harris J.** (1995). Serum cardiac troponin T levels during treatment of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 13, 2582–4.

**Jaffe AS.** (2001). Elevations in cardiac troponin measurements: false falsepositives. *Cardio Tox.* 1, 87-92.

**James A.** (2013). Increasingly Sensitive Assays for Cardiac Troponins. *JAMA.* 309, 2262-2269.

**Jungbauer CG, Riedlinger J, Buchner S, Birner C, Resch M, Lubnow M, et al.** (2011). High-sensitive troponin T in chronic heart failure correlates with severity of symptoms, left ventricular dysfunction and prognosis independently from N-terminal pro-b-type natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med.* 49, 1899–906.



**Koerbin G, Abhayaratna WP, Potter JM, Apple FS, Jaffe AS, Ravalico TH, et al.** (2013).

Effect of population selection on 99th percentile values for a high sensitivity cardiac troponin I and T assays. *Clin Biochem.* 46, 1636–43.

**Laperche T, Juin C.** (1996). Les marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde : quelle place dans le diagnostic précoce ? *J.E.U.R.* 9, 8-14.

**Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al.** (2007). Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation.* 116, 1242–9.

**Lee PJ, Mallik R.** (2005). Cardiovascular effects of radiation therapy: Practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiology in Review.* 6, 13-80.

**Lefevre G.** (2000). Les Troponines : aspects biologiques et cliniques. *Ann. Biol. Clin.* 58, 39-48.

**Leszyk J, Tao T, Nuwaysir LM, Gergely J.** (1998). Identification of the photocross linking sites in troponin I with 4-maleiniidobenzophénone labelled mutant troponin-Cs having single cysteines at positions 158 and 21. *J. Muscle Res. Coll. Motif.* 19, 479-490.

**Lindahl J, Strender LE, Larsson LE et al.** (1983). Electrocardiographic changes after radiation therapy for carcinoma of the breast. *Acta Radiol Oncol.* 22, 433-40.

**Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al.** (2012).

Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol.* 30, 1042–9.

**Mac Coy MD.** (1996). Clinical chemistry. *Question and answer. J.I.F.C.C.* 9, 72.\*-

**Madelaine P.** (2003). Faure Cancer du sein : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Journal de Pharmacie Clinique*. 22, 117-22.

**Malnic B, Farah CS, Reinach FC.** (1998). Regulatory properties of NHZ- and COOH-terminal domains of Troponin T. *J. Biol. Chem.* 273, 10594-10601.

**Markopolous C, Chrissochou M, Antonopoulou Z et al.** (2006). Duration of tamoxifen effect on lipidimic profil of postmenoposal breast cancer patients. *Oncology*. 70301-5.

**Miao DM, Zhang LP, Yu HP, Zhang JY, Xiao WK, Ye P.** (2014). Serum levels of High-sensitivity troponin T: a novel marker for left ventricular remodeling and performance in hypertensive subjects. *Genet Mol Res*. 13, 5143–53.

**Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al.** (2001). Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 286, 2405–12.

**Murphy CA, Dargie HJE.**(2007). Drug-induced cardiovascular disorders. *Drug Safety*. 30, 783-804.

**Nellessen U, Zingel M, Hecker H, Bahnsen J, Borschke D.** (2010). Effects of radiation therapy on myocardial cell integrity and pump function: which role for cardiac biomarkers? *Chemotherapy*. 56, 147–52.

**Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D.** (1998). Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol*. 81, 1405–10.

**Olsson H,** (2000 Nov 30), Tumour biology of a breast cancer at least partly reflects the biology of the tissue/epithelial cell of origin at the time of initiation - a hypothesis.; 74:345-50.

**Perry N.** (2004). Breast cancer screening: the European. *international journal of fertility and women's medicin*, 49, 5-45.

**Polyak K,** (2002); on the birth of breast cancer, *Biochimie Biophys Acta* 1552(1): 1-13.

**Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al.** (1988). "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem.* 34, 261-4.

**Recht A, Bartelink H, Fourquet A, et al.** (1998) .Postmastectomy radiotherapy: Questions for the twenty-first century. *J Clin Oncol* .16, 2886-2889.

**Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kerstin LL, Martinez AA, Wong JW.** (2003). Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55(2). 392-406.

**Sanglier J, Pommeyrol A, Bouillet, Hennebicbicque AS.** (2003). cancer du sein. *Questions et Réponses au quotidien. 2<sup>o</sup>éd. Paris: Masson.* 173.

**Senhadji R, El Kébir FZ.** (2010). Hormonal status, obesity, age and risk of breast cancer: results of a case-control study on a western population of Algeria. *J Afr. Cancer*2, 72-6.

**Smeltz S, Bare B.** (2006). Soins infirmiers en médecine et en chirurgie. *Beock 4<sup>ème</sup> édition Canada.*p 233.

**Solaro RJ, Rarick HM.** (1998). Troponin and tropomyosin: proteins that switch on and tune in the activity of cardiac myofilaments. *Circ Res.* 83, 471–80.

**Stewart FA.** (2012). Mechanisms and dose–response relationships for radiation-induced cardiovascular disease. *Ann ICRP*. 41, 72–9.

**Susane L.** (2008). Fondation canadienne du cancer du sein; guiding women through a breast cancer diagnosis. A supportive and personal approach.

**Szszesna D, Guzman G, Miller T, Zhao J, Farokhi K, Ellemberger H, Potter J.** (1996). The role of the four Ca<sup>2+</sup> binding sites of Troponin C in the regulation of skeletal muscle contraction. *J. Biol. Chem.* 271, 8381-8386.

**Takashio S, Yamamuro M, Uemura T, Utsunomiya D, Morita K, Izumiya Y, et al.** (2014). Correlation between extent of myocardial fibrosis assessed by cardiac magnetic resonance and cardiac troponin T release in patients with nonischemic heart failure. *Am J Cardiol*. 113, 1697–704.

**Tarantini L, Gori S, Faggiano P et al.** (2012). Adjuvant trastuzumab cardiotoxicity in patients over 60 years of age with early breast cancer: a multicenter cohort analysis. *Ann Oncol*.

**Upadhyaya B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman DW.** (2015). Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem. *J Mol Cell Cardiol*. 83, 73–87.

**Vkataja1 & M.** (2009). Castiglione Primary breast cancer: ESMO Clinical

Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 20. 4, 10-14.

**Vaneerd JP, Takahashi K.** (1975). The amino-acid sequence of cardiac troponins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 64, 122-127.

**Visvader JE.** (2009). "Keeping abreast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumor genesis." *Genes Dev*. 23, 2563-2577.

**Von Hoff, Layard M, Basa P et al.** (1979). Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann intern Med*. 91, 710-717.

**Wang CH, Kuo LT, Hung MJ, Cherng WJ.** (2002). Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *Am Heart J.* 144, 275–81.

**Wazer DE, et al.** (1999). Molecular and anatomie considerations in the pathogenesis of breast cancer. 7, 1-12  
**Whenham N, D'Hondt V, Piccar t MJ.** (2008). HER2-positive breast cancer: from trastuzumab to innovatory anti-HER2 strategies. *Clin Breast Cancer*; 8. 38-49.

**Wojtacki J, Lewicka-Novak E, Lesniewski-Kmak K.** (2000). Anthracyclineinduced cardiotoxicity : clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention review of the literature. *Med Sci Monit .* 6 , 411-20.

**World Health Organization.** (2004). Geneva: World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual.* 3rd ed.

**Wu AHB, Mac Cord RG.** (1998). New biochemical markers for heartdiseases –Cardiac Markers. *Ed.Humana Press, Totowa, New Jersey.* 281-294.

# *Annexe*

## Annexe 01

### Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM".

#### 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

□□NB : 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

**T1mic** : micro-invasion □□1 mm dans sa plus grande dimension

□□T1a : 1 mm < tumeur □□5 mm dans sa plus grande

dimension

□□T1b : 5 mm < tumeur □□1 cm 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 : oedème (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 lymphatiques 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'évidement)

**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 IIIaxillaire) 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

### **Classification par stade UICC**

**0** Tis N0 M0

**I** T1 N0 M0

**IIA** T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

**IIB** T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

**IIIA** T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3

N2 M0

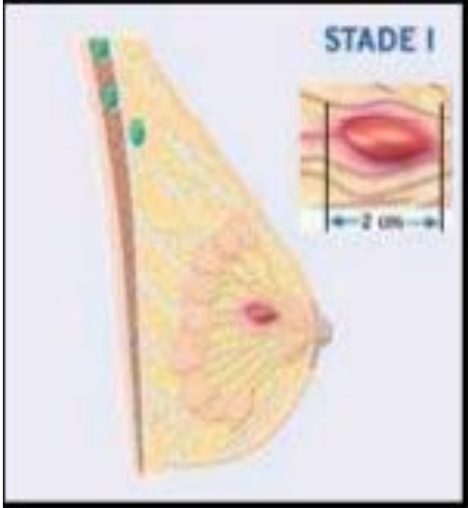



**IIIB** T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

**IIIC** Tous T N3 M0

**IV** Tous T Tous N M1

## **Annexe 02**

**La classification du grade**

	
<p>Les tumeurs mesurent 2 cm ou moins Aucune atteinte des ganglions</p>	<p>Les tumeurs mesurent plus de 2 cm et 5 cm ou moins :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Les ganglions lymphatiques sont parfois touchés ;</li> <li>· Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques</li> </ul>
	
<p>Le cancer du sein de stade III est le point de départ du cancer du sein avancé.</p>	<p>Cancer avancé, dont les cellules se sont propagées vers d'autres régions de l'organisme, le plus souvent aux poumons, au cerveau, foie.</p>

### Annexe 03

l'indice de masse corporelle (IMC) selon l'OMS , est un indicateur calculé par le rapport : poids (kg)/[taille (m)]<sup>2</sup>, et exprimé en kg/m<sup>2</sup>. Cette mesure s'applique aux deux sexes et à toutes les tranches d'âge adulte.

Selon l'OMS, l'obésité est définie à partir d'un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> et le surpoids par un IMC compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Tableau 3:** Classification du surpoids ou de l'obésité par l'IMC

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classification (adulte, homme ou femme)</b>
<18,5	Insuffisance pondérale
18,5 - 24,9	Poids optimal
25 - 29,9	Surpoids
30,0 - 34,9	Obésité modérée
35 - 39,9	Obésité sévère
≥ 40	Obésité morbide

Source : Organisation mondiale de la santé. Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une consultation de l'OMS. Série de Rapports techniques 2003




## Annexe 04

### Réactifs

### Contenu du Kit

Architect Stat Troponine-I 2K41

Référence	2K41-28	2K41-38
Suffisant pour	100	500
Microparticules	1*6,6ml	1*27,0ml
Conjugué	1*5,9	1*26,3ml
Diluant de dosage	1*10,0ml	1*50,9ml

-  **Les microparticules :** 1 ou 4 flacons (6,6 ml/27,0 ml) de microparticules recouvertes d'anticorps anti-troponine-I (souris, monoclonaux) dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (bovines et caprines). Concentration minimale : 0,075% de particule solide. Conservateurs : agents antimicrobiens.
-  **Conjugué :** 1 ou 4 flacons (5,9 ml/26,3 ml) de conjugué d'anticorps anti-troponine-I (souris, monocloclonaux) marqué à l'acridinium dans du tampon MES contenant un stabilisant de protéines (bovine). Concentration minimale : 320,0 ng/ml. Conservateur : Pro Clin 300.
-  **Diluant de dosage :** 1 ou 4 flacons (10,0 ml/50,9 ml) de diluant de dosage Troponine-I contenant des stabilisants de protéines (bovines et caprines) dans du tampon phosphate. Conservateur : Pro Clin 300.

### Autres réactifs

#### Solution de préactivation

ARCHITECT Pre-Trigger Solution Contenant 1,32%(m/v) d'eau oxygénée.

#### Solution d'activation

ARCHITECT Trigger Solution Contenant de l'hydroxyde de sodium à 0,35N.

### Tampon de lavage

ARCHITECT Wash Buffer Contenant une solution saline tamponnée au phosphate.

Conservateurs : Agents antimicrobiens.

### - Précautions et restriction d'emploi

#### Attention:

Ce produit nécessite la manipulation d'échantillons humains. Il est recommandé de considérer tous les composants d'origine humaine comme potentiellement infectieux et de les manipuler selon les règles OSHA Standard on Blood borne Pathogènes. Les produits contenant des agents infectieux doivent être manipulés selon les règles de biosécurité de niveau 2 ou autres règles de biosécurité en vigueur.<sup>19-22</sup>

- Les mises en garde et précautions suivantes sont applicables pour le conjugué et le diluant de dosage :

<b>Mise en Garde</b>	Contient des méthylisothiazolones.
H317	Peut provoquer une allergie cutanée

#### Prévention

P261	Eviter de respirer les brouillards/Vapeurs/aérosols.
P272	Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail.
P280	Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux.

#### Réponse

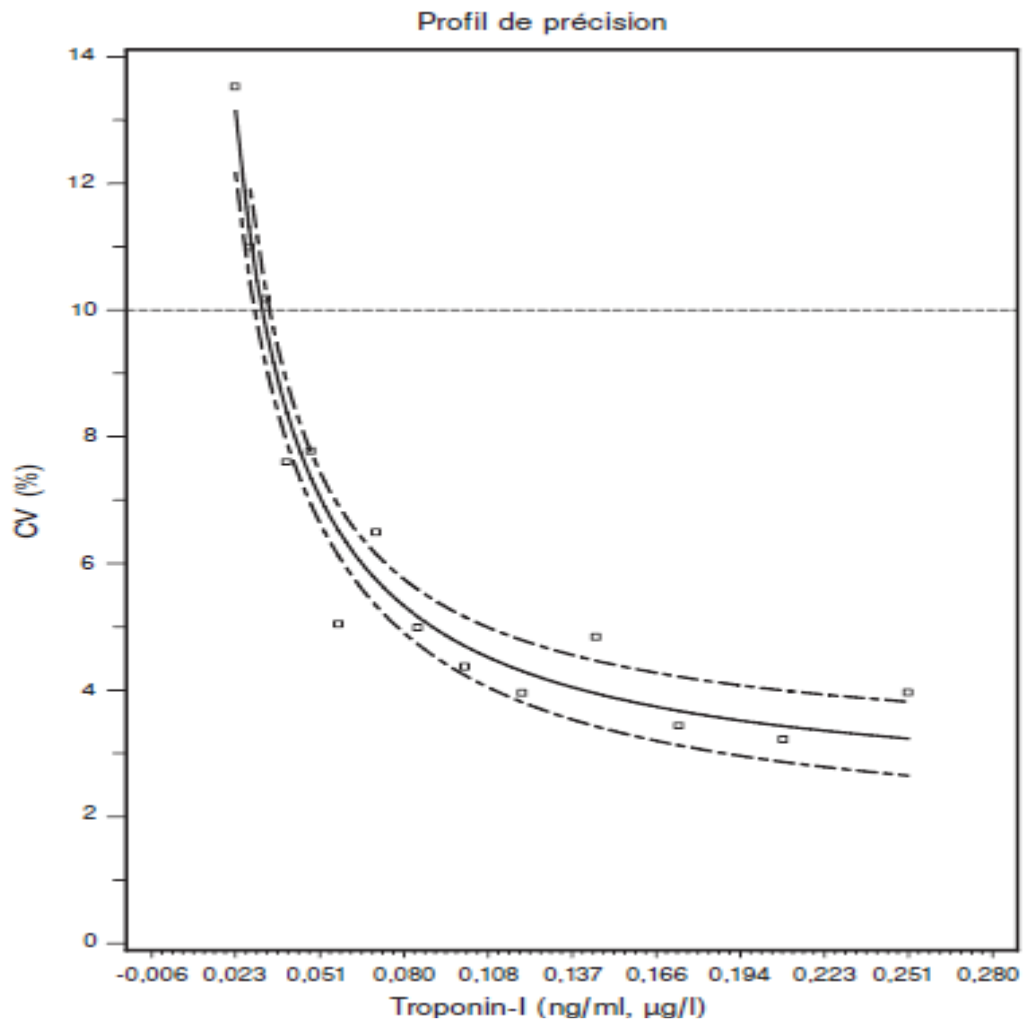
P302+P352	En cas contact avec la peau : Laver abondamment à l'eau.
P333+P313.	En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : Consulter un médecin.
P362+P364	Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.

## Elimination

<b>P501</b>	Eliminer le contenu/réceptacle conformément aux réglementations locales
-------------	---

### - Manipulation des réactifs

1. Ne pas utiliser les Kits de réactifs au-delà de leur date de péremption.
  2. Ne pas mélanger les réactifs provenant d'un même Kit ou de Kits de réactifs différents.
  3. Afin d'éviter toute contamination, porter des gants propres lors de la mise en place d'un septum sur un flacon de réactif débouché.
  4. Une fois qu'un septum a été placé sur un flacon de réactif ouvert, ne pas retourner le flacon afin d'éviter toute fuite de réactif et de ne pas fausser les résultats du dosage.
  5. Il faut aussi s'assurer de la formation du caillot dans l'échantillon avant la centrifugation car la présence de fibrine, globules rouges et autres particules en suspension peuvent entraîner des résultats erronés.
  6. Ne pas utiliser d'échantillon présentant les caractéristiques suivant :
    - ✚ Inactivation par la chaleur.
    - ✚ Contamination microbienne évidente
  7. On doit s'assurer que les valeurs des contrôles du dosage se trouvent dans les limites de concentration spécifiées dans la notice des contrôles sur l'écran des demandes d'analyses pour vérifier que les résultats d'analyses sont dans les critères d'acceptation et garantir leur validité.
- Plage de calibration** : 0,00 à 50,00 ng/l (0,00-50,00 µg/l).



**Figur 25:** La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic curve)



## Annexe 05

### Fiche de patientes atteintes de cancer du sein

N°D OM :

N°D RT :

Nom : ..... Prénom : .....

Date Consultation: ...../...../..... Age: ..... Profession : .....

Wilaya : ..... Poids : .....Kg Taille : .....m IMC : .....Kg/m<sup>2</sup>

Situation F : ..... AG : ..... Age Menarche : .....

Age de la ménopause : ..... Parité : .....

Age 1ere grossesse : ..... Allaitement : ou  +  -

Contraception :  +  - substitutif :  + ou  -

Niveau Socio-économique : .....

ATCD Personnels : ..... ATCD Familiaux : .....

Triglycerides: ..... Cholesterol : ..... Tabac (P/A): .....

Circonstances de découverte : .....

Localisation/sein :  D  G

Localisation/Quad :  QSE ou  QSI ou  QIE  QII

Diagnostic : ..... Histologie : .....

Grade :  SBR 1  QSE 2  QSE 3

RH :  +  - HER2 :  -  +  3+  2+  3+

T : ..... N : ..... M : .....

Chirurgie/lére ou Post CT : .....

Type de chirurgie : .....

Histo post op : .....

Curage GG/S/In :..... N+> ou>ou=4 :.....

Rupture Capsulaire :  +  -

Marge de resection  +  -

Emboles Vx :  +  -

Engainement peri nerveux  +  -

pT :..... pN :..... pM :.....

Type de CT :  AC  t  Txt N° cures :.....

Trastuzumab concomitant CT/post CT :.....

Trastuzumab après ou en concomitant RT :.....

Nombre de cure Trastuzumab :.....

RT :(Classi/hypofract) Sein :.....Gy

Paroi :.....Gy Axillaire :.....Gy

Sus clav et sous clav :.....Gy CMI :.....Gy

Dose au cœur : min :.....Gy max :.....Gy moy :.....Gy

Dose poumon :.....Gy

FEV avant CT :.....% FEV après :.....%

FEV avant Trastuzumab :.....%

FEV avant RT :.....% FEV après RT :.....%

Examen clinique avant RT(dyspnée) :.....

Examen clinique hebdomadaireRT :.....

Examen clinique après RT :.....

Troponine avant RT :.....

Troponine pendant RT :.....

**Troponine après RT :.....**

**Date de la dernière Consultation (DC) :...../...../.....**

**Etat à DC :.....**

# *Résumé*

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme aussi bien dans le monde qu'en Algérie. En Algérie, les stades localement avancés représentent les formes les plus fréquentes qui nécessitent un traitement multidisciplinaire (chimiothérapie, chirurgie, biothérapie, hormonothérapie et radiothérapie). Malgré l'efficacité thérapeutique ces modalités de traitement exposent à des complications qui peuvent augmenter le risque de morbidité et mortalité à plus long terme. La cardiotoxicité radique est une complication tardive qui peut apparaître 5 à 10 ans après le traitement. La troponine I est un marqueur hypersensible des lésions myocardiques. Notre objectif est d'évaluer l'effet précoce de la radiothérapie sur le cœur par le dosage de la troponine I chez les patientes traitées pour un cancer du sein.

#### **Patientes et méthodes :**

Au total 28 patientes atteintes d'un cancer du sein prouvé histologiquement traitées par chimiothérapie, chirurgie ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante. le prélèvement sanguin pour le dosage de la troponine I a été réalisé avant, pendant et après la radiothérapie, le dosage de la troponine a été effectué au laboratoire de recherche de biologie et de génétique moléculaire par l'automate d'immuno-ARCHITECT ci 8200 Troponine-I. l'analyse statistique a été réalisé par calcul des pourcentages (%).Les histogrammes Dose-Volume ont été générés pour détecter la dose délivrée au cœur.

#### **Résultats :**

La Tn I, a été élevée en cours et après de la RT, chez 6/28 patientes (21,42% ). Chez les patientes présentant un taux élevé de troponine I ( Groupe A, N=6) la dose d'irradiation délivrée au cœur a été significativement très élevée (5,14 Gry) que le groupe B (4,06 Gy). Cette augmentation du taux de la troponine I a été plus marquée chez les patientes qui avaient des antécédents d'HTA (33% vs 4,54%), celles atteintes d'un cancer du sein gauche (66,66% vs 50%) et recevant une irradiation des aires ganglionnaires sus, sous claviculaire ( 83,33% vs 22,72%) et CMI (50% vs 27,27%).

#### **Conclusion:**

Malgré le faible taux des patientes recrutées dans notre étude, l'élévation de la troponine I chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par radiothérapie adjuvante est corrélée à la dose délivrée au cœur à l'atteinte du sein gauche et à l'irradiation des aires ganglionnaires. Ces résultats suggèrent que la radiothérapie provoque des lésions cardiaques infra cliniques qui peuvent augmenter le risque de la morbidité cardiovasculaire à long terme nécessitant ainsi une surveillance cardiaque stricte par un médecin cardiologue. Donc la troponine I peut être un bio-marqueur de la cardio-toxicité radique. Cette hypothèse ne peut être confirmée que par le recrutement d'une population plus large.

**Mots clés** : Cancer du sein, radiothérapie, cardiotoxicité, troponine I cardiaque.

## **Abstract**

Breast cancer is the leading female cancer in the world as well as in Algeria. In Algeria, locally advanced stages represent the most frequent forms that require a multidisciplinary treatment (chemotherapy, surgery, biological therapy, hormone therapy and radiotherapy). Despite the therapeutic efficacy of these treatment modalities exposed to complications that may increase the risk of morbidity and mortality in the longer term. Cardio toxicity radiation is a late complication that can occur 5 to 10 years after treatment. Troponin I is a hypersensitive marker of myocardial injury. Our objective is to evaluate the early effect of radiation therapy on the heart by the troponin I in patients treated for breast cancer.

### **Patients and methods:**

In total 28 patients diagnosed with histologically proven breast cancer treated with chemotherapy, surgery received adjuvant radiotherapy. the blood test for troponin 1 assay was carried out before, during and after radiotherapy, the troponin was conducted in biology research laboratory and molecular genetics by immunoassay ARCHITECT PLC latter 8200 troponin-I. Statistical the analysis was performed by calculating the percentages (%). Dose-volume histograms were generated to detect the dose to the heart.

### **The results:**

The Tni was high during and after RT, with 6/28 patients (21.42%). For patients with an elevated troponin I (Goupe A, N = 6) the irradiation dose delivered to heart was significantly high (5.14 Gry) than group B (4.06 Gy) This increase in the troponin I levels was more marked in patients who had a history of hypertension (33% vs 4.54%), those with a left breast cancer (66.66% vs 50%) and receiving irradiation of the above lymph nodes under clavicular (83.33% vs 22.72%) and CMI (50% vs 27.27%)

### **Conclusion:**

Despite the low rate of enrolled patients in our study, the elevation of troponin I in patients diagnosed with breast cancer treated with adjuvant radiotherapy is correlated to the dose delivered to the heart to the achievement of the left breast and the irradiation of lymph nodes. These results suggest that radiotherapy causing subclinical cardiac damage that can increase the risk of long term cardiovascular morbidity, thus requiring strict cardiac monitoring by a cardiologist. Therefore troponin 1 may be a biomarker of radiation cardiovascular toxicity. This hypothesis can be confirmed by the recruitment of a wider population.

**Keywords:** Breast cancer, radiotherapy, cardio toxicity, cardiac troponin I.

## ملخص

سرطان الثدي هو أول سرطان عند الإناث في العالم وكذلك في الجزائر. إن المراحل المتقدمة لسرطان الثدي في الجزائر، تمثل الأشكال الأكثر شيوعاً والتي تتطلب معالجة متعددة التخصصات (العلاج الكيميائي، الجراحة، العلاج البيولوجي العلاج الهرموني و العلاج الإشعاعي. وعلى الرغم من فعالية العلاج يمكن لهذه الطرق أن تسبب مضاعفات و التي قد تزيد من خطر الإصابة بالأمراض والوفيات على المدى الطويل ، إن المضاعفات الناتجة من العلاج الإشعاعي على عضلة القلب، هي ظاهرة متأخرة يمكن أن تروبوئين هو العلامة البيولوجية الأكثر حساسية لأي تلف يمكن أن يحدث في عضلة القلب . تظهر خلال 5-10 سنوات بعد العلاج تروبوئين هو العلامة البيولوجية الأكثر حساسية لأي تلف يمكن أن يحدث في عضلة القلب هدفنا هو معرفة تأثير العلاج الإشعاعي على القلب في وقت مبكر على القلب وذلك من خلال الكشف عن تروبوئين لدى مرضى سرطان الثدي

### المرضى والطرق

تم أخذ عينات الدم لمعاينة التروبوئين لدى 28 مريضة بسرطان الثدي، و اللواتي خضعن للعلاج الكيميائي، الجراحي و ذلك قبل ، أثناء , بجهاز ARCHITECT ci 8200 Troponine-I و بعد العلاج الإشعاعي،، في مختبر أبحاث البيولوجيا الجزيئية و علم الوراثة إن التحليل الإحصائي تم من خلال حساب النسب المئوية كما تم إنشاء رسوم بيانية لمعرفة كمية الإشعاع اللذي تلقاه القلب

### النتائج

التروبوئين كان عاليا 28/06 من المرضى (21.42 %) أثناء وبعد العلاج الإشعاعي حيث لوحظ عند مرضى اصحاب التروبوئين ( العالي ) ( المجموعة 1 =6) الجرعة الاشعاعية للقلب كانت عالية (5.14 غراي) في حين المجموعة ب (4.06 غراي) وهذا الارتفاع في معدل التروبوئين يكون عند المرضى الذين لديهم ضغط دم عالي في السابق (33% مقابل 4.45 %) والذين لديهم سرطان الثدي في جهة اليسار (66.66% مقابل 50%) والذين ايضا تلقوا اشعاعات على مستوى الغدد للمفاوية اعلى و اسفل الترقوة (83.33% مقابل 22.72%) و السلسلة الثديية الداخلية (50% مقابل 27.27)

### الاستنتاج

رغم ان عدد المرضى في دراستنا هذه قليل الا ان معدل التروبوئين ارتفع عند مرضى سرطان الثدي بعد معالجتهم العلاج الاشعاعي و هذا الارتفاع مرتبط بالجرعة الاشعاعية التي اخدها القلب و الثدي الايسر و ايضا تشيع الغدد للمفاوية . وتشير هذه النتائج إلى أن العلاج الإشعاعي يسبب تلف القلب تحت السريري التي قد تزيد من مخاطر اعتلال القلب على المدى الطويل والتي تتطلب المراقبة الصارمة لقلب المريض من قبل طبيب القلب. لهذا قد يكون التروبوئين 1 العلامة البيولوجية لتلف القلب والأوعية الدموية نتيجة العلاج الإشعاعي. ويمكن التأكد من هذه الفرضية عن طريق توظيف عدد أكبر من المرضى

### كلمات البحث

سرطان الثدي ،العلاج الإشعاعي، التروبوئين 1، التسمم القلبي

**Intérêt du dosage de la troponine dans l'évaluation de la cardiotoxicité radique chez les patientes traitées pour un cancer du sein.**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en :  
Analyse Protéomique et Santé

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme aussi bien dans le monde qu'en Algérie. En Algérie, les stades localement avancés représentent les formes les plus fréquentes qui nécessitent un traitement multidisciplinaire (chimiothérapie, chirurgie, biothérapie, hormonothérapie et radiothérapie). Malgré l'efficacité thérapeutique ces modalités de traitement exposent à des complications qui peuvent augmenter le risque de morbidité et mortalité à plus long terme. La cardiotoxicité radique est une complication tardive qui peut apparaître 5 à 10 ans après le traitement. La troponine I est un marqueur hypersensible des lésions myocardiques. Notre objectif est d'évaluer l'effet précoce de la radiothérapie sur le cœur par le dosage de la troponine I chez les patientes traitées pour un cancer du sein.

**Patientes et méthodes :**

Au total 28 patientes atteintes d'un cancer du sein prouvé histologiquement traitées par chimiothérapie, chirurgie ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante. le prélèvement sanguin pour le dosage de la troponine I a été réalisé avant, pendant et après la radiothérapie, le dosage de la troponine a été effectué au laboratoire de recherche de biologie et de génétique moléculaire par l'automate d'immuno-ARCHITECT ci 8200 Troponine-I. l'analyse statistique a été réalisé par calcul des pourcentages (%). Les histogrammes Dose-Volume ont été générés pour détecter la dose délivrée au cœur.

**Résultats :**

La Tn I, a été élevée en cours et après de la RT, chez 6/28 patientes (21,42% ). Chez les patientes présentant un taux élevé de troponine I ( Groupe A, N=6) la dose d'irradiation délivrée au cœur a été significativement très élevée (5,14 Gry) que le groupe B (4,06 Gy). Cette augmentation du taux de la troponine I a été plus marquée chez les patientes qui avaient des antécédents d'HTA (33% vs 4,54%), celles atteintes d'un cancer du sein gauche (66,66% vs 50%) et recevant une irradiation des aires ganglionnaires sus, sous claviculaire ( 83,33% vs 22,72%) et CMI (50% vs 27,27%).

**Conclusion:**

Malgré le faible taux des patientes recrutées dans notre étude, l'élévation de la troponine I chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par radiothérapie adjuvante est corrélée à la dose délivrée au cœur à l'atteinte du sein gauche et à l'irradiation des aires ganglionnaires. Ces résultats suggèrent que la radiothérapie provoque des lésions cardiaques infra cliniques qui peuvent augmenter le risque de la morbidité cardiovasculaire à long terme nécessitant ainsi une surveillance cardiaque



stricte par un médecin cardiologue. Donc la troponine I peut être un bio-marqueur de la cardiotoxicité radiative. Cette hypothèse ne peut être confirmée que par le recrutement d'une population plus large.

**Mots clés:** Cancer du sein, radiothérapie, cardiotoxicité, troponine I cardiaque.

Laboratoire de recherche de biologie et génétique moléculaire de Constantine.

Jury d'évaluation :

**Président:** MECHAKRA A. (Pr) Université des Frères Mentouri Constantine

**Rapporteur:** Mme BOUDAOUK K. (MCA) Centre Hospitalo Universitaire Constantine.

**Examineur:** TALEB. (MC A) Centre Hospitalo Universitaire Constantine)

**Soutenu le :** 28 /06 /2016