

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur
Et de la recherche scientifique



Université Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de master
Domaine ; Science de la Nature et de la Vie
Filière : Biologie Animale
Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire - Oncologie

Intitulé

***Corrélation entre le taux plasmatique du marqueur tumoral
CA15-3 et le site métastatique dans le cancer du sein
métastatique***

Présenté et soutenu par : BOUKHELIA ROMAÏSSA AMINA

BOURENNI RAYANE

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mlle BENLATRECHE MOUFIDA (MA.A-Université Constantine1)

Rapporteur : BOUDAOU D KHDJIDJA (MCA HU FMUC3)

Examineur : TALEB SELOUA (MA HU FMUC3)

Année univers

2014-2015

Remerciements

En préambule à ce mémoire, louange à ALLAH le tout puissant pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous avoir accordé la puissance et la volonté de terminer ce travail.

On souhaite adresser tous nos remerciements à tous qui nous ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire

Premièrement, nous adressons nos plus vifs remerciements, notre encadreur Pr Boudaoud Khadidja, pour sa qualité humaine et scientifique, sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous tenons à remercier également tous nos enseignants qui nous ont donné les bases de la recherche pendant les cinq ans en particulier Mme Naimi Dalila

On veut exprimer nos reconnaissances à tous qui nous ont fournis de l'aide pour la réalisation de notre pratique :

Professeur Filali T, qui nous a accueilli dans son service d'oncologie médicale au CHU Dr Ben Badis de Constantine, nous laissant le libre accès aux dossiers des malades.

Pr Benmebarek Karima laboratoire de Biochimie MCA FMUC3

Pr Abadi Nouredine Directeur de laboratoire de recherche de biologie et génétique moléculaire

Et toute personne qui a participé de loin ou de près pour l'accomplissement de ce travail

Dédicace

Du fond de mon cœur, j'ai le plaisir de dédier ce modeste travail qui est le fruit de toutes ces années, à toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donnent des raisons d'arriver à mes buts

A la plus chère personne dans ma vie, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur, à toi chère maman, qu'Allah te protège et te donne une longue vie

A mon papa chéri, depuis que tu nous as quitté, je pense toujours à toi, tu es l'exemple de père que je rêvais d'avoir, sans toi ce jour n'aurais pas existé !

A l'unique frère que j'ai au monde (Aymen), que dieu te protège.

A l'homme de ma vie (Amine), que j'aime très fort, merci de remplir ma vie de joie et de bonheur.

A mes adorables amies : Lyna, Radia, Manel et Abir

A toute ma famille

A toute ma promotion de 2^{ème} année master immunologie-oncologie

A tous ceux qui m'ont aidé de près et de loin

A toute patiente de cancer du sein, qu'Allah vous guérisse

Rayane

Dédicace

Que ce travail témoigne de mes respects :

A mes parents:

Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études.

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux.

Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

A mes sœurs

A mon frère : Med Yakoub

A mes cousins

A ma petite cousine << Israa >>

A mes adorables amies : Khadidja, Noura, Liela, Elromaissa, Imene et Hafssa

A toute ma famille

A toute ma promotion de 2ème année master immunologie-oncologie

A tous ceux qui m'ont aidé de près et de loin

A toute patiente de cancer du sein, qu'Allah vous guérisse

Romaissa

Table de matière

Liste des figures	
Liste tableau.....	
Liste des abréviations.....	
Introduction.....	1
CHAPITRE 1 : Etude bibliographique	
I. Rappels	
I. 1. Rappels anatomiques de la glande mammaire.....	3
I. 2. Histologie de la glande mammaire.....	5
I. 3. Physiologie de la glande mammaire.....	8
II. Cancer du sein	
II.1. Epidémiologie du cancer du sein.....	8
II.1. 1. Epidémiologie descriptive.....	8
II.1. 2. Epidémiologie analytique.....	9
II. 2. Oncogenèse du cancer du sein.....	11
II. 3. Classifications du cancer du sein.....	13
II.3. 1. Classification histologique.....	13
II.3. 2. Classification par grade.....	16
II.3. 3. Classification moléculaire.....	17
II.3. 4. Classification clinique.....	17
II. 4. Circonstances de découverte du cancer du sein.....	20
II. 4. 1. Dépistage du cancer du sein.....	20
II. 4. 2. Symptomatologie mammaire.....	21
III. Cancer du sein métastatique	
III. 1. Définition du cancer du sein métastatique.....	22
III. 2. Les principaux sites métastatiques.....	25
III. 3. Les facteurs pronostiques du cancer du sein métastatique.....	25
III. 3. 1. Facteurs cliniques.....	25
III. 3. 2. Facteurs histologiques.....	26
III. 4. Traitement du cancer du sein métastatique.....	27
III. 4.1. Traitement locorégional.....	27
III. 4.2. Traitement systémique.....	28
IV. Marqueurs biologiques sériques et cancer du sein	
IV. 1. Définition des marqueurs tumoraux sériques.....	28
IV. 2. Marqueur biologique CA15-3.....	28
IV. 3. Augmentation du CA15-3 dans les maladies bénignes.....	30
IV. 4. Augmentation du CA15-3 dans les cancers.....	30
IV. 4.1. Cancers non mammaires.....	30

IV. 4.2. Cancers mammaires.....	31
IV. 5. Place du CA15-3 dans le dépistage des cancers du sein.....	31
IV. 6. Place du CA15-3 dans le diagnostic du cancer du sein.....	31
IV. 7. Intérêt de la concentration initiale du CA15-3.....	32
IV. 8. Place du CA15-3 dans le suivi biologique du traitement initial d'une maladie localisée.....	33
IV. 9. Place du CA15-3 dans le diagnostic des récurrences locorégionales ou métastatiques.....	33
IV.9.1. Récurrences locorégionales.....	33
IV.9.2. Récurrences métastatiques.....	34
IV. 10. Intérêt du diagnostic et du traitement précoce des métastases.....	35
IV. 11. Place du CA15-3 dans le suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase.....	36

CHAPITRE 2 : Etude pratique

I. DESCRIPTION DE L'ETUDE.....	39
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	39
III. PATIENTS ET METHODES.....	39
- Critères D'inclusion.....	39
- Critères de non inclusion.....	40
- Recrutement des malades.....	40
- Prélèvement sanguin.....	40
- Technique du dosage.....	40
- Analyse statistiques.....	43

CHAPITRE 3 : Résultats et discussion

Résultats et discussion	44
Conclusion.....	60

Résumé en français

Résumé en Anglais

Annexes

Références bibliographique

Illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Coupe au niveau de la glande mammaire.....	3
Figure 2 : Réseau lymphatique de la glande mammaire.....	5
Figure 3 : Lobes et Lobule mammaires.....	7
Figure 4 : Coupe histologique pour identifier les cellules myoépithéliales (M) autour des alvéoles (A) et les vaisseaux sanguins (B).....	7
Figure 5 : répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde.....	9
Figure6 : étapes de la diffusion métastatique.....	13
Figure7 : anomalie cutanée du mamelon ou de l'aréole.....	21
Figure8 : écoulement mamelonnaire.....	22
Figure9 : progression des cellules cancéreuses pas voie lymphatique.....	24
Figure 10 : voies de dissémination des cellules cancéreuses.....	24
Figure11 : résultat après centrifugation.....	41
Figure12 : système d'immunoanalyse IMMULITE 2000 XPi.....	41
Figure13 : distribution des réactifs pour doser le marqueur CA15-3.....	42
Figure14 : préparation des échantillons de sérum avec un automate.....	42
Figure15 : réalisation des dosages par un automate capable de doser un marqueur en comptant la radioactivité d'un réactif de mesure.....	42
Figure16 : répartition des patientes selon l'âge.....	44
Figure17 : répartition des patientes selon l'activité génitale.....	45
Figure18 : répartition des patientes selon les antécédentes familiales.....	46
Figure19 : répartition des patientes selon les antécédents personnels.....	46
Figure20 : répartition des patientes selon la localisation de la tumeur.....	47
Figure21 : répartition des patientes selon le résultat de l'histologie.....	48
Figure22 : répartition des patientes selon le grade histologique.....	48

Figure23 : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	49
Figure24 : répartition des patientes selon le statut HER2.....	49
Figure25 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur.....	50
Figure26 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.....	51
Figure27 : répartition des patientes selon le site métastatique.....	52
Figure28 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3.....	53
Figure29 : valeur moyenne du CA15-3 de chaque site métastatique.....	54

Liste des tableaux

Tableau 1 : classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé.....	15
Tableau 2 : classification de la tumeur selon le grade SBR.....	17
Tableau 3 : répartition des patientes selon l'âge.....	44
Tableau 4 : répartition des patientes selon l'activité génitale.....	45
Tableau 5 : répartition des patientes selon l'existence d'antécédents familiaux.....	45
Tableau 6 : répartition des patientes selon antécédents personnels.....	46
Tableau 7 : répartition des patientes selon le siège de la tumeur.....	47
Tableau 8 : répartition des patientes selon le type histologique.....	47
Tableau 9 : répartition des patientes selon le grade histologique.....	48
Tableau 10 : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	49
Tableau 11 : répartition des patientes selon le statut HER2	49
Tableau 12 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur.....	50
Tableau 13 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.....	51
Tableau 14 : répartition des patientes selon les métastases.....	51
Tableau 15 : répartition des patientes selon le site métastatique.....	52
Tableau 16 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3.....	52
Tableau 17 : valeur moyenne du CA15-3 selon le site métastatique, le nombre et l'association des métastases	53
Tableau 18 : valeurs du CA15-3 chez les trois patientes prélevées au CHUC.....	54

Liste des abréviations

ACm	: Anti Corps monoclonaux
ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATCD	: Antécédents
BPOCO	: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
BRCA	: Breast Cancer susceptibility gene
CA15-3	: Carcinome Antigen 15.3
CAC	: Centre Anti-Cancer
CCIS	: Carcinome Canalaire In Situ
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CLIC	: Carcinome Lobulaire In Situ
CMI	: Chaîne Mammaire Interne
CT	: Chimiothérapie
EDTA	: Ethylen Diamine Tetra-acétique Acide
EGTM	: European Group on Tumour Markers
ESMO	: European Society for Medical Oncology
HER2	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
HTA	: Hypertension artérielle
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IHC	: Immunohistochimie
INSP	: Institut National de Santé Publique
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ISOBM	: International Society Of Oncology and Biomarkers
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

MCA	: Mucine like Carcinome Associated Antigen
MCF7	: Michigan Cancer Foundation 7
MUC	: Mucine
OMS	: Organisation Mondial de la Santé
P53	: Protéine 53
PEM	: Polymorphic Epithelial Mucine
RAS	: Rien A Signifier
RB	: Rétinoblastoma
RE	: Récepteurs OEstrogénique
RH	: Récepteurs Hormonaux
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RP	: Récepteurs Progestatif
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SBR	: Scarff Bloom et Richardson
SOR	: Standards, Options et Recommandations
TNM	: Tumeur primaire - adénopathies régionales- métastases
TPA	: Antigène Tissulaire Polypeptidique
UICC	: Union for International Cancer Control

Introduction

Le cancer du sein demeure un problème de santé publique. Bien que la curabilité de ce type tumoral soit en augmentation, notamment grâce aux progrès du dépistage et des traitements adjuvants, le cancer du sein métastatique reste une maladie incurable dans la majorité des cas.

En pratique, bien que de nombreux marqueurs circulants ont été identifiés, aucun d'entre eux n'est recommandé pour le dépistage des cancers mammaires dans la population générale ni pour une utilisation diagnostique en cas d'anomalie mammaire.

Une des indications majeures du dosage sérique des marqueurs tumoraux est la détection de la maladie occulte. On considère que moins de 20 % des élévations de marqueurs tumoraux sont accompagnées de signes cliniques ou radiologiques. L'intérêt de dosage des marqueurs circulants et principalement le CA 15-3 est actuellement limité au diagnostic de métastase et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en cas de maladie générale en association avec les éléments cliniques et para-cliniques. Toutefois, même si le dosage initial des marqueurs circulants n'est actuellement pas recommandé, la détermination de leur valeur avant tout traitement permettrait de disposer d'un élément de comparaison en cas d'élévation ultérieure. De plus, même s'il n'y a pas d'indication à un dosage systématique des marqueurs circulants dans le cadre du suivi des cancers mammaires, il est licite de s'interroger sur l'utilité potentielle de ce dosage. En effet, le délai d'élévation des marqueurs circulants avant la détection de la première métastase varie de quelques mois à plus d'un an. Or il existe de nouveaux traitements prometteurs qui pourraient allonger la survie des patientes métastatiques en cas de diagnostic précoce.

La sensibilité du CA 15-3 varie selon la nature de la rechute de la maladie. Elle est faible pour la détection de la récurrence locorégionale qui n'est pas alarmante dans la mesure où ces sites de première rechute demeurent accessibles à la détection clinique. Cependant, cette sensibilité est plus marquée dans la détection de la maladie métastatique. Elle varie en fonction du site d'évolution métastatique et de localisation métastatique. Le taux du CA15-3 est plus élevé dans les métastases osseuses et les localisations multiples. L'élévation du taux du CA15-3 peut précéder la symptomatologie clinique et/ ou radiologique de la métastase d'un délai qui peut aller de quelques mois à une année.

Toutes ces données suggèrent une réelle possibilité de détection précoce des métastases et orientent les examens complémentaires à demander devant une élévation d'un taux sérique du CA 15-3.

L'objectif de notre étude est de rechercher la relation entre le taux plasmatique du CA 15-3 et le site métastatique ainsi que le nombre de métastases chez les patientes atteintes

Introduction

d'un cancer du sein métastatique d'emblée ou présentant une rechute à distance après traitement.

Chapitre 1 : Etude bibliographique

I. Rappels

I.1. Anatomie de la glande mammaire

Les tissus mammaires ne comprennent 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 les tissus mammaires. Chaque sein est constitué d'un tissu graisseux plus ou moins important qui lui donne sa forme et dans lequel se trouve la glande mammaire [Arao., Derbux., (1979)]. Le tissu adipeux protège les canaux et les lobules. Le tiers du tissu mammaire se compose de graisse et de tissu conjonctif et les 2/3 se composent de canaux et de lobules.

La glande mammaire est entourée par un *fascia périphérique*, l'un superficiel (glande-peau), l'autre profond (glande-muscle) (fig. 1) [Goumont et al. (1993)]. Une coupe para-sagittale passant par le mamelon laisse entrevoir deux grands compartiments : l'enveloppe cutané-graisseuse et le tissu conjonctivo-glandulaire avec pour unité élémentaire le lobule mammaire qui s'abouche sur un canal secondaire lobulaire [Goumont et al. (1993)].

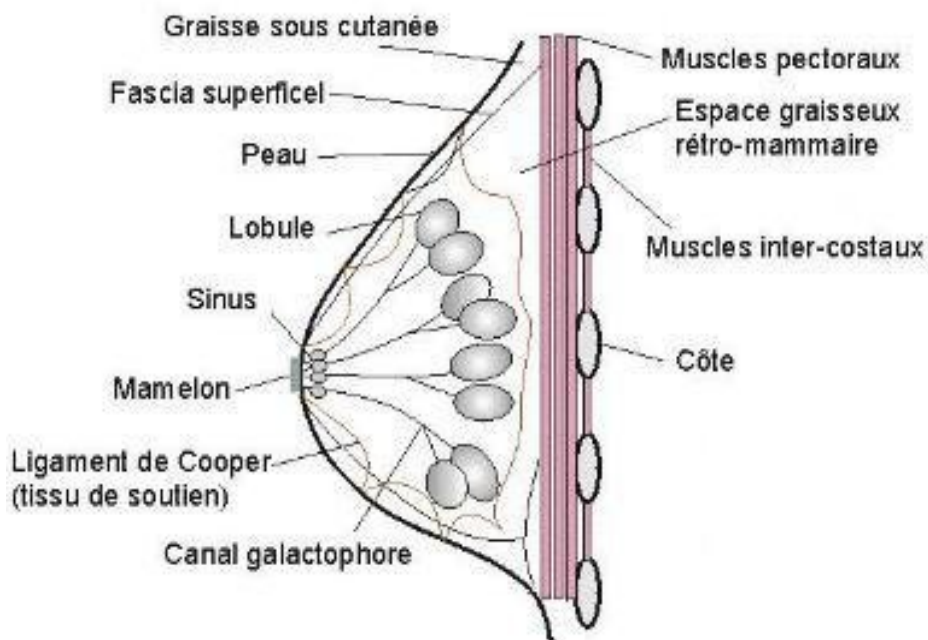


Figure 1 : Coupe au niveau de la glande mammaire [Goumont et al. (1993)].

Sur le plan superficiel, le sein est recouvert de peau (*Fascia superficialis*) s'étendant sans limite nette jusqu'à la région mamelonnaire, arrondie et pigmentée.

Le mamelon comprend : La plaque aréolaire et Le mamelon proprement dit. Le mamelon est la partie centrale et surélevée de l'aréole. Les canaux galactophores qui assurent l'évacuation des sécrétions lactées y débouchent par des pores séparés [Arao., Derbux., (1979)]. Il y a différentes formes de mamelon ; normal, bref, et ombiliqué.

La peau de l'aréole a un aspect grenu car elle est parsemée de glandes cutanées et sébacées (Glande de Morgagni) qui s'hypertrophient à la grossesse et prennent alors le nom de tubercule de Montgomery. L'aréole est pourvue de fibres musculaires lisses, muscles sphinctériens péri-alvéolaires, qui contrôlent la fonction excrétrice du sein au moment de la lactation.

I.1.1. Vascularisation de la glande mammaire

Le sein est richement vascularisé. Les parties non glandulaires sont constituées de tissu adipeux. La partie interne du sein est vascularisée par des branches profondes de l'artère thoracique interne [Milerom., Martin., (1980)]. Les parties externes et inférieures reçoivent des branches de l'artère thoracique externe, de l'artère thoraco-acromiale et de l'artère thoracique suprême. Le tissu cellulaire et la peau sont irrigués par le même dispositif artériel

L'étude des veines est importante. Elles sont parallèles aux lymphatiques (les métastases se font en suivant leur trajet). Trois groupes de veines profondes drainent la glande mammaire :

- *les branches perforantes* de la veine mammaire interne qui s'abouche directement au réseau capillaire pulmonaire ;
- *la veine axillaire* conduit directement au réseau capillaire du poumon ;
- *les veines intercostales*, les plus importantes, communiquent avec les veines vertébrales et se jettent dans l'azygos pour aboutir à la veine cave supérieure.

I.1.2. Les lymphatiques du sein

Au niveau du système lymphatique, le sein est divisé en 4 cadrans ; 2 externes, 2 internes. Les cadrans externes sont drainés vers l'artère thoracique externe, le creux axillaire (ganglion de Sorigius) et le ganglion sus-claviculaire. Les cadrans internes sont drainés sous le

sternum par le ganglion intrathoracique puis le relais sus-claviculaire (**fig. 2**). [Ahren., Derbux., (1979)].

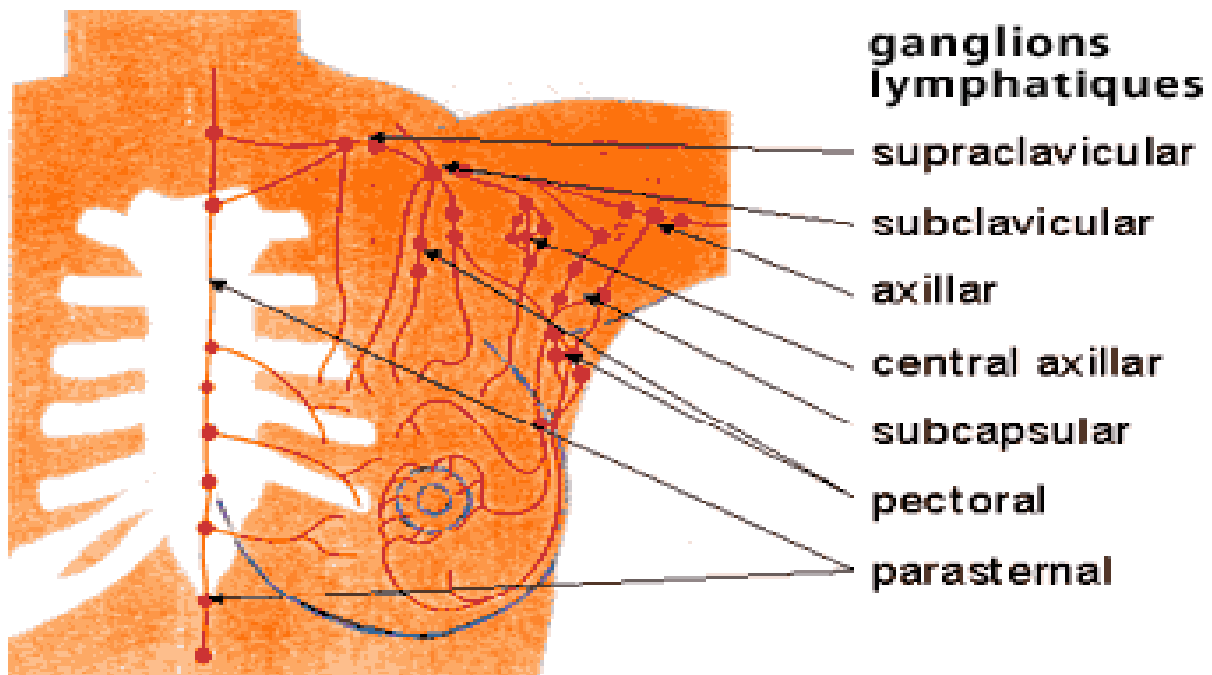


Figure 2 : Réseau lymphatique de la glande mammaire [Ahren., Derbux., (1979)]

Selon le siège des ganglions axillaires, on distingue plusieurs chaînes :

- les ganglions mammaires externes : ils siègent au dessous du bord latéral du grand pectoral, au milieu du creux axillaire, suivant ainsi le cours de l'artère thoracique latérale ;
- les ganglions mammaires internes : ils sont de petite taille entre 2 à 5 mm de diamètre. Ils suivent le trajet des vaisseaux mammaires internes, au sein d'un tissu conjonctivo-graisseux [Balynsky., (1979)].

Les lymphatiques du sein sont divisés en lymphatiques cutanés drainant la lymphe de la peau mammaire et de la graisse sous-cutanée, et les lymphatiques de la glande elle-même [Ahren., Derbux., (1979)].

I.2 .Histologie de la glande mammaire

Le sein est une glande sudoripare modifiée qui assurent la production du lait. Située au-dessus des muscles grands pectoraux et grands dentelé, elle est reliée à ceux-ci par une couche de tissu conjonctif. Le système canalaire constitue la composante fonctionnelle de la glande mammaire (**fig. 3**) [Pujol et al. (2004)]. Le tissu fibro-adipeux entourant les canaux

représente cependant la majeure partie du sein. Exception faite du court segment des canaux collecteurs qui s'abouche à la peau au niveau du mamelon et qui est bordé par un revêtement de type Malpighien, le système canalaire dans son ensemble est bordé par deux couches cellulaires : une couche interne de cellules épithéliales entourée par une couche externe discontinue de cellules myoépithéliales (**fig. 4**) [Barchielli et al. (1999)]. Ces deux couches cellulaires sont délimitées par une membrane basale, elle-même cernée en périphérie par quelques fibroblastes. Dans les canaux terminaux et les acini, les cellules épithéliales sont cubiques et les cellules myoépithéliales bien visibles, à cytoplasme clair [Milerom., Martin., (1980)].

A l'intérieur de chaque glande mammaire, comprend de 15 à 20 lobes ou compartiments séparés par un tissu adipeux. Disposées en grappe, les alvéoles emmènent le lait (quand il est produit) dans une série de tubules secondaires. De là, le lait passe dans des canaux mammaires, près du mamelon, ces canaux s'élargissent pour former des sinus lactifères, où le lait peut être entreposé, les sinus se continuent sous forme de canaux lactifères qui prennent fin au mamelon [Tortora et al. (1995)].

Les lobes et lobules ont une architecture schématiquement superposable à celle des autres glandes exocrines composées. On y trouve un système ramifié de canaux excréteurs terminés par des portions sécrétrices tubulo-alvéolaires.

Chaque glande mammaire est constituée de lobes drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon. Chaque lobe est lui-même constitué de lobules, chaque lobule étant constitué de tubulo-alvéoles correspondant à la partie sécrétrice de la glande. Les lobules sont entourés par du tissu conjonctif dense alors que le tissu conjonctif intralobulaire (tissu conjonctif palléal) est lâche [Ahren., Derbux., (1979)].

Les canaux galactophores excréteurs (ou canaux galactophores) sont d'abord intralobulaires, puis interlobulaires (épithélium cubique avec présence de cellules myoépithéliales) et enfin interlobaires à épithélium pavimenteux stratifié.

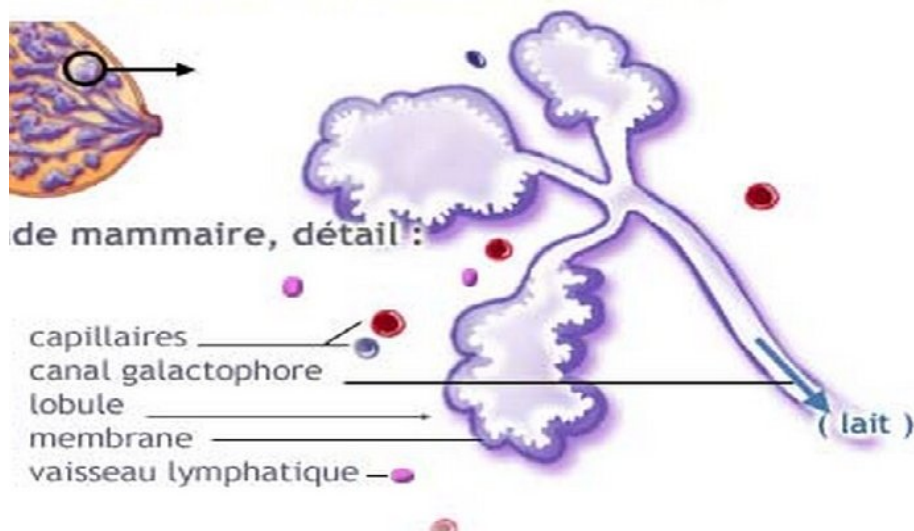


Figure 3 : Lobes et Lobule mammaires [Pujol et al. (2004)]

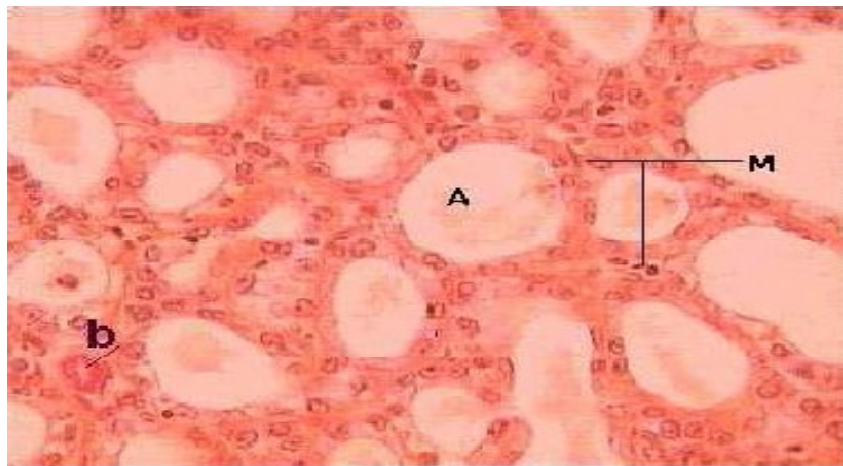


Figure 4 : Coupe histologique pour identifier les cellules myoépithéliales (M) autour des alvéoles (A) et les vaisseaux sanguins (B) [Barchielli et al. (1999)].

Le sein est composé de deux composantes :

- une composante adipeuse radiotransparente.
- une composante fibroglandulaire radio-opaque.

Le rapport entre le volume de la composante fibroglandulaire et le volume de la composante grasseuse dépend de :

- l'âge de la femme : l'involution du sein commence à partir de l'âge de 30 à 35 ans, cette involution est caractérisée par le remplacement progressif de la composante fibroglandulaire par du tissu adipeux ;

- en cas de surcharge pondérale, la composante adipeuse peut être accrue [Ahren., Derbux., (1979)].

I. 3. Physiologie

Les lobes sont constitués de lobule capable de sécréter du lait en période d'allaitement. Un lait est transporté par les canaux galactophores jusqu'au mamelon, situé au centre d'une zone pigmentée (l'aréole). [Institut national contre le cancer 2007].

Les œstrogènes agissent directement sur les canaux excréteurs de la glande mammaire. Leur action est parfois directe, provoquant notamment une hyperhémie, rétention de sodium et d'eau au niveau de la glande comme dans le syndrome prémenstruel [Haller., (1973)]. Les œstrogènes ont pour effet de stimuler la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entraînant la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique. [Sounlé ., (2008)]. L'action directe de la progestérone sur la glande mammaire ne semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les œstrogènes. Elle entraîne une prolifération alvéolo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophoriques. Elle permet le développement des acini. L'effet indirect de la progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les œstrogènes, elle diminue donc les phénomènes œdémateux [Bishop et al. (1979)].

II. Cancer du sein :

II.1. Etude épidémiologique

II .1.1. Etude épidémiologique descriptive

Le cancer du sein est le cancer le plus commun chez la femme dans les pays développés. La même tendance est observée dans les pays en voie de développement ou sous-développés.

Dans le monde : 1,7 millions de femmes ont un diagnostic de cancer du sein chaque année et en 2012, 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Depuis les dernières estimations (2008), l'incidence du cancer du sein a augmenté de plus de 20%, et la mortalité de 14%.

Il représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme [Organisation mondiale de la santé (OMS) décembre 2012].

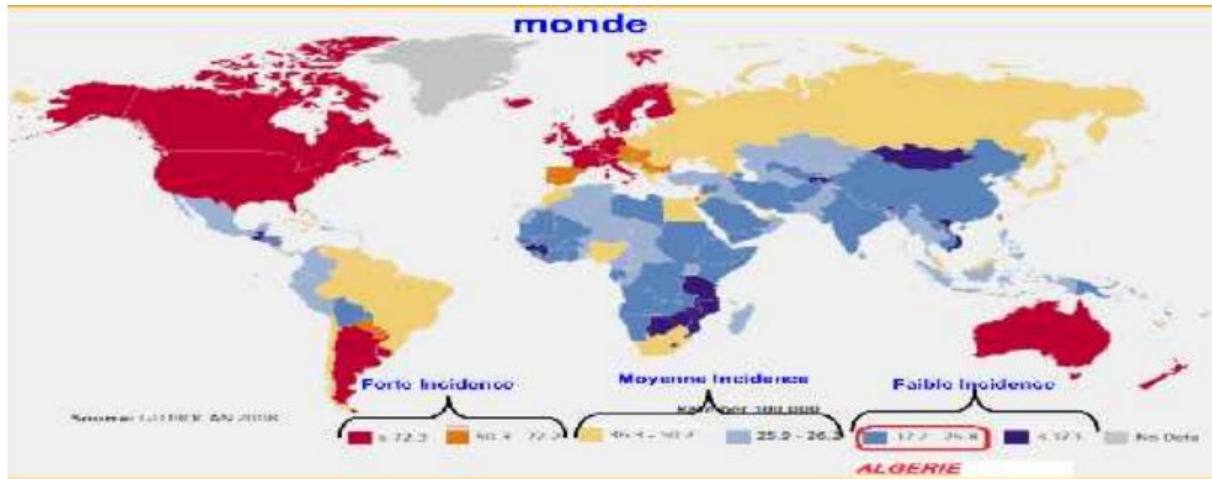


Figure 5: répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde

En Algérie : Selon l'enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers réalisée par INSP en 2002, le cancer du sein représente le premier cancer de la femme (29,5%) des cancers féminins [Hammouda,D et al. (2002)].

II .1.2. Etude épidémiologique analytique

Les causes directes du cancer du sein ne sont pas connues avec certitude, mais des facteurs de risque prouvés par des études épidémiologiques ont été définis:

1-Sexe

Le sexe féminin constitue le principal facteur de risque, plus de 99% des cas se manifestent chez les femmes [Puddu,M.,Tafforeau,J., (2005)].

2-Âge:

Le risque augmente avec l'âge; environ trois quarts des cas sont décelés chez les femmes âgées de plus de 50 ans [Puddu,M et al. (2005)].

3-Facteurs liés à la vie reproductive de la femme:

La nulliparité, une ménarche précoce (avant l'âge de 11-12 ans), une première grossesse tardive (après l'âge de 30 ans), une ménopause tardive (après l'âge de 55 ans) ont un impact important sur l'incidence de ce cancer [Puddu,M et al (2005)].

4-Antécédents familiaux:

Le risque est augmenté si des proches de la famille au premier degré (la mère et/ou une sœur) ont contracté la maladie surtout en période préménopausale [Puddu,M,et al. (2005)].

5-Antécédents personnels:

la présence d'un cancer de l'ovaire, de l'endomètre, et du sein ou de lésions histologiques «à risque» découvertes lors d'un prélèvement biopsique (hyperplasie canalaire atypique, néoplasie lobulaire in situ,...)[Puddu,M et al. (2005)].

6-Antécédents génétiques:

Environ 5 à 10% des cas sont dus à une mutation génétique, hériter un des gènes mutés liés au cancer du sein augmente considérablement le risque d'en être atteint [Puddu,M et al. (2005)].

7-Surpoids pour les femmes ménopausées:

les femmes ayant un surpoids supérieur à 10 kg à partir de l'âge de 18ans, présentent après la ménopause un risque de cancer du sein de 18%, et ce dernier sera de 45%, si la prise de poids est de plus de 25kg probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiols libre [Nkondjock,A et al. (2005)].

8-Consommation excessive d'alcool:

Les femmes concernées par une telle consommation ont un risque plus élevé (7%) pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Les femmes ayant un cancer du sein et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15% à 40%, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool [Nkondjock,A et al. (2005)].

9- Consommation du tabac :

Pourtant la cigarette avait un effet protecteur dans le cancer du sein dû à l'effet anti-oestrogénique de la dioxane qui lui a contenue [Rochefort,H et al.(2008)] cependant la fumée de celle-ci est une importante source de substances carcinogènes et le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60%, ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause [Nkondjock,A et al.(2005)].

10-Traitement hormonal substitutif:

Les traitements à base à la fois d'oestrogènes et de progestatifs constituent un facteur de haut risque [Puddu,M et al. (2005)].

11- Exposition aux radiations ionisantes:

L'exposition à ces radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures, issue de l'endommagement de l'ADN est ses constituants par ces radiations [Nkondjock,A et al. (2005)].

12-Hormones endogènes:

Le cancer du sein est une maladie hormono-dépendante [Lippmon, ME., (1998)]. Les hormones sexuelles conditionnent le développement de la glande mammaire, les œstrogènes en particulier jouent un rôle de régulation, elles stimulent par ailleurs la prolifération cancéreuse. L'exposition totale et cumulative du tissu mammaire à ces hormones reste le facteur le plus important dans la survenue de cette pathologie [Higginson,J et al. (1992)].

Les études épidémiologiques ont démontré que le risque de ce cancer avant la ménopause est associé à des niveaux plasmatiques élevés d'insuline et de testostérone et à une insuffisance d'activité du corps lutéal (faibles concentrations de progestérone) [Berrino., (2004)].

La progestérone naturelle, à l'inverse de celle de synthèse, a un effet protecteur à l'égard de la maladie. L'augmentation de l'insuline, en cas d'insulino-résistance, stimule la production des androgènes ovariens et inhibe la production au niveau du foie des protéines qui lient les hormones sexuelles et les protéines qui lient l'IGF-1. Par conséquent, la biodisponibilité des hormones sexuelles et de l'IGF-1 augmente, leur action combinée stimule la prolifération des cellules cancéreuses du sein.

D'autres facteurs de risque sont possibles mais leurs preuves scientifiques sont peu consistantes.

II. 2. Oncogenèse du cancer du sein

La transformation de la cellule mammaire normale à une cellule cancéreuse passe par un processus progressif d'étapes successives faisant intervenir des mécanismes épigénétiques et une instabilité génétique. On distingue dans la genèse d'un cancer le premier évènement qui est l'initiation tumorale, et ultérieurement des étapes de promotion et de progression [Antoine,M et al. (2010)].

- Initiation tumorale :

Sous l'effet d'un facteur cancérigène, il se produit la transformation d'un proto-oncogène en oncogène comme :

- L'inactivation des gènes suppresseurs de la tumeur par exemple le gène Rb (retinoblastoma) qui peut bloquer le cycle cellulaire ou contrôler sa progression
- L'inactivation du gène p53 qui contrôle lui aussi l'arrêt du cycle cellulaire en réponse aux dommages causés à l'ADN (acide désoxyribonucléique) [Wazer,DE et al. (1999)].
- Les BRCA qui sont impliquées dans la réparation de l'ADN, l'activation transcriptionnelle d'autres suppresseurs et le contrôle du cycle cellulaire grâce à leur interaction avec d'autres enzymes de réparation [Yoshida,K et al. (2004)].

- Promotion tumorale :

La probabilité d'une progression vers des étapes ultérieures est favorisée par des agents de promotion qui stimulent la prolifération cellulaire et dotent les cellules d'un ensemble de propriétés qui caractérisent le phénotype cancéreux [Cabbarot,E.,(2000)]. Parmi ces caractères elles acquièrent leur indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance grâce aux proto-oncogènes et perdent leur capacité de communication intercellulaire ce qui donne finalement naissance à une lésion in-situ [Eccles,SA., (2001)].

- Progression tumorale

Les cellules normales sont liées entre elles et à la matrice extracellulaire par des systèmes de jonction et par des molécules d'adhésion. Par contre, la modulation d'expression de ces molécules d'adhésion et la diminution des jonctions intercellulaires entre les cellules tumorales participent à l'invasion tumorale. Les tumeurs sont caractérisées morphologiquement par la présence des cellules moins bien différenciées au niveau du front d'invasion. Celles-ci sont probablement contrôlées par des interactions tumeur microenvironnement péri-tumoral [Costes,V et al. (2005)].

Dans cette étape, les cellules cancéreuses créent une néovascularisation et sécrètent les enzymes protéolytiques ou protéases qui dégradent le stroma et rendent possible le passage de la paroi vasculaire (notamment l'angiogenèse indispensable dès que la masse tumorale dépasse 1 à 2 mm de diamètre) [Cabbarot, E., (2000)].

- Phénomène de la métastase

Après la phase locale, les métastases font toute la gravité de la maladie cancéreuse. Les métastases sont des foyers cancéreux secondaires développés à distance de la tumeur primitive, dont la croissance est autonome et indépendante de celle de la tumeur primitive.

Que ce soit par voie sanguine ou lymphatique, les cellules cancéreuses qui quittent le foyer tumoral initial doivent franchir des étapes successives. Chaque étape représente un obstacle que seul un petit nombre de cellules cancéreuses ayant réussi à franchir et à s'adapter à un nouvel environnement [Maudelonde, T et al].

Ces différentes étapes sont :

- Le détachement des cellules cancéreuses et l'invasion de la matrice extracellulaire
- L'intravasation est le passage dans la circulation sanguine ou lymphatique (la survie dans la circulation où les cellules cancéreuses ne prolifèrent pas)
- L'extravasation (diapédèse) et enfin la survie et la prolifération dans un site étranger

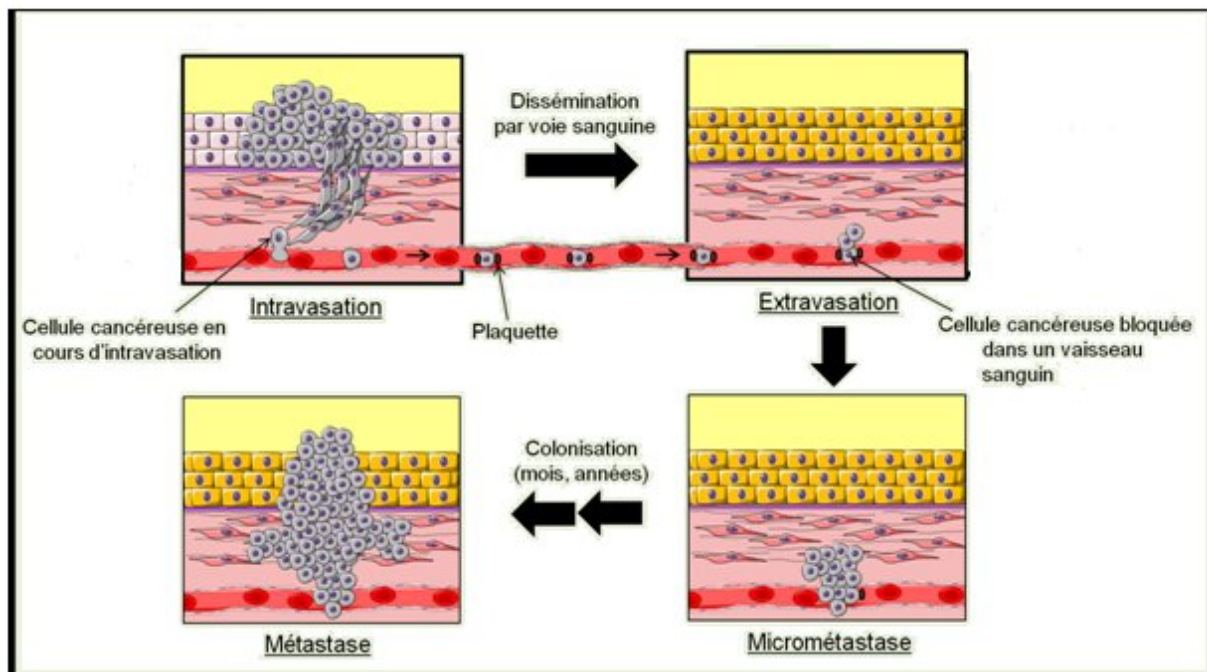


Figure 6 : étapes de la diffusion métastatique

II. 3. Classifications du cancer du sein

II. 3. 1. Classification histologique

Il existe deux types histologiques de tumeurs du sein, les tumeurs épithéliales, les plus fréquentes, et les tumeurs non-épithéliales, beaucoup plus rares.

- Les cancers épithéliaux**▪ Les carcinomes non invasifs ou non infiltrants**

Ils représentent 15 à 20 % des cancers du sein. Ce sont les carcinomes canaux in situ (CCIS) et les carcinomes lobulaires in situ (CLIS), Il s'agit d'une prolifération carcinomateuse qui se développe dans la lumière des canaux et des lobules, sans franchir la membrane basale et sans envahir le tissu conjonctif.

▪ les carcinomes invasifs ou infiltrants

Dont les cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif, générant alors un risque de métastases locorégionales ou à distance. Les plus fréquents sont les Carcinomes canaux infiltrants : ils représentent 80% des carcinomes infiltrants.

▪ La maladie de Paget

Elle représente 1 à 3 % des cancers du sein. Il s'agit d'un adénocarcinome intra-épidermique du mamelon, associé à un adénocarcinome intra-galactophorique sous jacent dans 82 à 100 % des cas.

-Les cancers inflammatoires

Le cancer du sein inflammatoire représente 1 à 6 % des cancers du sein, mais constitue une forme agressive dont l'évolution est rapide et le pronostic très sévère [Espié, M et al.(2007)]. Ce type de tumeurs s'accompagne des métastases à distance lors du diagnostic dans un tiers des cas [Boutet, G., (2012)].

- Les autres tumeurs non épithéliales

Elles sont rares, représentant moins de 1% de toutes les tumeurs malignes du sein. Il s'agit d'une prolifération tumorale maligne issue des autres structures du sein (tissus conjonctifs, graisse, vaisseaux sanguins ou lymphatiques) représentés par:

- les sarcomes phyllodes
- les sarcomes mésenchymateux ou sarcome du stroma,
- les angiosarcomes,
- les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein,
- les métastases intra-mammaires d'un autre cancer primitif : mélanome, tumeurs pulmonaires, du tractus digestif, de l'appareil urogénital.

Tableau 1 : Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé [Tavassoli,FA et al.(2003)] .

Tumeurs épithéliales malignes

Carcinomes non infiltrants

- Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS)
- Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS) (40 à 75%)

- Carcinome de type mixte
- Carcinome pléomorphe
- Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
- Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
- Carcinome avec aspects mélanocytaires

Carcinome lobulaire infiltrant (5 à 15%)

Carcinome tubuleux (2 à 7%)

Carcinome cribriforme infiltrant (0,8 à 3,5%)

Carcinome médullaire (1 à 7%)

Carcinome produisant de la mucine

- Carcinome mucineux (2%)
- Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes
- Carcinome à cellules en bague à chaton

Tumeurs neuroendocrines du sein (5 à 10%)

- Carcinome neuroendocrine de type solide
- Carcinoïde atypique
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Carcinome papillaire infiltrant (< 1 à 2%)

Carcinome micropapillaire infiltrant (< 2%)

Carcinome apocrine

Carcinome métaplasique (< 5%)

- Carcinome métaplasique de type épithélial pur
 - Carcinome épidermoïde
 - Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes
 - Carcinome adénoquameux
 - Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive

Carcinome à cellules riches en lipides (< 1 à 6%)

Carcinome sécrétant (< 0,15%)

Carcinome oncocytique

Carcinome adénoïde kystique (0,5%)

Carcinome à cellules acineuses Carcinome à cellules claires (riches en glycogène) Carcinome sébacé Carcinome inflammatoire Maladie de Paget du mamelon
Tumeurs myoépithéliales
Myoépithéliome malin
Tumeurs mésenchymateuses malignes
Hémangiopéricytome Fibrosarcome Schwannome malin Angiosarcome Liposarcome Rhabdomyosarcome Ostéosarcome Léiomyosarcome
Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives
Sarcome phyllode Carcinosarcome
Lymphomes malins
Lymphome B diffus à grandes cellules Lymphome de Burkitt Lymphome du MALT de la zone marginale Lymphome folliculaire
Métastases mammaires
Tumeurs du sein de l'homme
Carcinome in situ Carcinome infiltrant

II. 3. 2. Classification par grade (SBR) (classification histopronostique)

Le rôle du grade histopronostic est maintenant largement admis pour les tumeurs carcinomateuses infiltrantes. Le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom Richardson (SBR).

La majorité des systèmes de classification du grade tumoral pour le cancer du sein combine 3 paramètres morphologiques : le pléomorphisme nucléaire, la formation de tubules et le compte de mitoses. Chaque élément est évalué individuellement et un score de 1 à 3 lui est attribué. Le grade histologique résulte de l'addition de ces 3 scores. Différents systèmes de

grading existant, le plus ancien et le plus utilisé étant celui de Scarff BloomRichardson (SBR) [Amat,S et al. (2002)].

Des modifications ont été apportées sur ce système en raison du manque de précision des 3 critères. Ainsi, un nouveau système fut créé, le système Nottingham, [Ellis, IO et al. (1992)] se basant sur le grading SBR et précisant les critères afin d'améliorer la reproductibilité du grade et sa valeur pronostic.

Les cancers de grade 1 sont mieux différenciés que ceux de grade 3. Les cancers indifférenciés ont habituellement une évolution plus grave et plus rapide mais ils se montrent aussi plus sensibles aux traitements néoadjuvants [Amat,S et al. (2002)].

Tableau 2 : Classification de la tumeur selon le grade SBR [Amat,S et al. (2002)]

Grade Tumoral	Scores Additionnés
G1 ou bas grade	3 - 5
G2 ou grade intermédiaire	6 - 7
G3 ou haut grade	8 - 9

II. 3.3. Classification moléculaire des cancers du sein

Depuis quelques années, une nouvelle classification, dite « moléculaire », des cancers du sein est apparue. Il s'agit d'une classification basée sur la génomique du cancer et développée dans un but essentiellement pronostique. Elle regroupe les cancers luminaux (A et B), basaux et surexprimant HER2.

II. 3. 4. Classification clinique du cancer du sein (classification TNM)

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: 5mm < tumeur 1cm dans sa plus grande dimension
- T1c: 1cm < tumeur 2cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b: œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein T4c: T4a+T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions 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 polymérase Chain reaction*)
- N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et 2 mm

N1: envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b: envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2: envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3: envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a: envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement de 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 T0N2M0;T1N2M0;T2N2M0;T3N1M0;T3 N2 M0
IIIA	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIB	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

II.4 Circonstances de découverte du cancer du sein**II. 4. 1. Le dépistage**

Le dépistage, aussi appelé prévention secondaire, est défini comme une mesure visant à réduire la gravité d'une pathologie ou à en améliorer l'évolution. Plus d'un tiers des cancers invasifs dépistés le sont au stade T1a ou T1b N0 de la classification TNM.

- Le dépistage organisé

Concerne les femmes âgées de 50 à 70 ans, asymptomatiques, sans facteur de risque particulier. Il consiste en la réalisation d'une mammographie bilatérale effectuée tous les deux ans. L'échographie mammaire constitue l'examen de référence pour l'exploration des seins denses [Boutet, G., (2008)].

- Le dépistage individuel

Une mammographie peut être prescrite en situation de dépistage en dehors de la tranche d'âge 50-74 ans ainsi que chez les femmes pour lesquelles il est souhaitable que le délai entre deux mammographies soit plus rapproché, en raison de facteurs de risques particuliers.

- Sont considérées comme à haut risque de cancer du sein et nécessitant une surveillance particulière et personnalisée, les femmes :
 - porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère prédisposant au cancer du sein, ou à forte probabilité d'en être porteuse ;
 - porteuses d'une lésion histologique à haut risque mise en évidence par une biopsie ;
 - ayant un antécédent personnel ou familial de cancer du sein ou de l'ovaire;
 - aux antécédents d'irradiation thoracique thérapeutique avant l'âge de 30 ans, le plus souvent pour une maladie de Hodgkin. Le cancer du sein peut dans ce cas survenir plus de quinze ans après l'irradiation.

Avant l'âge de 30 ans, une échographie systématique est recommandée au besoin d'une mammographie essentiellement à la recherche de micro-calcifications.

Après 30 ans, une mammographie standard est recommandée, pouvant être complétée par une échographie si nécessaire.

L'IRM annuelle de dépistage, associée à la mammographie, ne concerne que les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou 2, femmes apparentées au premier degré avec une personne porteuse d'une mutation BRCA, antécédents thoraciques d'irradiation thoracique entre l'âge de dix et trente ans.

II. 4. 2. Symptomatologie mammaire

Tous ces signes peuvent révéler un cancer du sein et nécessitent, un examen clinique des deux seins des aires ganglionnaires satellites et une la demande d'une mammographie :

- **Mastodynies** : Un examen clinique et un interrogatoire soigneux précisent le type de douleur, sa rythmicité, sa localisation ainsi que d'éventuels signes associés ou facteurs de risque du cancer du sein. rythmée par les cycles, unilatérale, localisée et persistante.
- **Nodule palpable**
- **Anomalie cutanée du mamelon ou de l'aréole avec** une rétraction du mamelon d'apparition récente (**fig.7**)

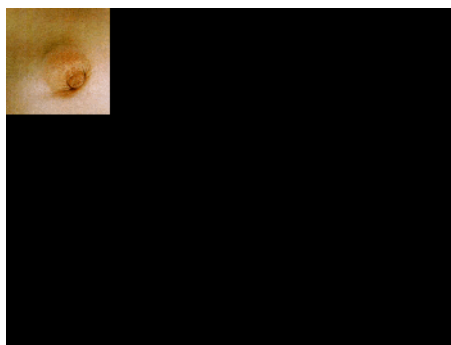


Figure 7: Anomalie cutanée du mamelon ou de l'aréole

- **Ecoulement mamelonnaire** : Un écoulement mamelonnaire suspect (unipore, spontané, unilatéral, récidivant ou persistant, séreux ou sanglant) (**fig.8**)



Figure 8 : Ecoulement mamelonnaire

- **anomalies cutanées en dehors du mamelon et de l'aréole** : La présence de signes inflammatoires cutanés, d'une fossette, d'un signe du capiton spontané
- **Adénopathies** : Toute adénopathie axillaire suspecte d'être métastatique (centimétrique, de consistance ferme, fixée, indolore)
- **Métastase(s) révélatrice(s)** : Quelquefois, le développement de la tumeur cancéreuse peut passer totalement inaperçu, la maladie pouvant alors être révélées par la présence de lésions secondaires métastatiques.

III. Le cancer du sein métastatique

III.1. Définition

L'évolution métastatique est caractérisée par la capacité des cellules cancéreuses à migrer, à s'implanter dans un site distant de la tumeur primaire, puis à proliférer. Dans le cancer du sein, deux formes sont décrites classiquement :

- Le cancer du sein métastatique **d'emblée** est défini par la présence de métastases au moment du diagnostic de la tumeur primaire. Il représente 6 à 10% des cancers du sein [Miller, KD et al. (1999)].
- le cancer du sein traité au stade primaire qui rechute sous forme métastatique, après un intervalle séparant la date de diagnostic initial et l'évolution métastatique (**intervalle libre**).

Malgré les progrès du dépistage, du traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie) et du traitement néoadjuvant/adjuvant systémique (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapeutiques ciblées), les rechutes métastatiques sont encore fréquentées. Le risque

métastatique, faible pour les tumeurs de moins de 5 mm, croît proportionnellement avec la taille de la tumeur primaire et le nombre de ganglions locorégionaux envahis [Cianfrocca, M et al. (2004)].

-Evolution du cancer du sein :

Evolution locale :

Le cancer du sein est une maladie d'évolution relativement lente (6 à 8 ans pour le développement d'une tumeur de 2 cm à partir d'une cellule maligne) pendant cette phase infra clinique, il existe des phénomènes d'invasion microscopique de la membrane basale qui font passer la tumeur d'un état de carcinome in situ à un carcinome invasif.

Evolution loco régionale et générale :

La dissémination se fait par trois voies :

-contiguïté

-voie lymphatique : Le transport des cellules cancéreuses dans les voies lymphatiques est pratiquement constant, les cellules sont entraînées vers les groupes ganglionnaires satellites du territoire dans lequel le cancer se développe de relais en relais. Le premier relais ganglionnaire du drainage lymphatique est appelé « ganglion sentinelle ». Les raisons de l'implication du système lymphatique dans la dissémination néoplasique sont multiples, mais le premier paramètre est lié à l'immense étendue du réseau lymphatique qui irrigue absolument tous les territoires tissulaires. Le second élément réside dans la structure même des capillaires lymphatiques. Ces microvaisseaux possèdent un endothélium extrêmement fin, formé d'une couche unique de cellules aplaties bordée par une membrane basale interrompue, voire inexistante. Ceci constitue des portes d'entrées majeures pour les cellules métastatiques (**fig.9**). Ces caractéristiques physiques du système lymphatique sont des éléments essentiels mais non suffisants. En effet, il est désormais prouvé que d'autres facteurs sont nécessaires comme la présence de facteurs de croissance ou de protéines ayant un rôle d'attraction sur les cellules tumorales [Heudel,P., 2012].

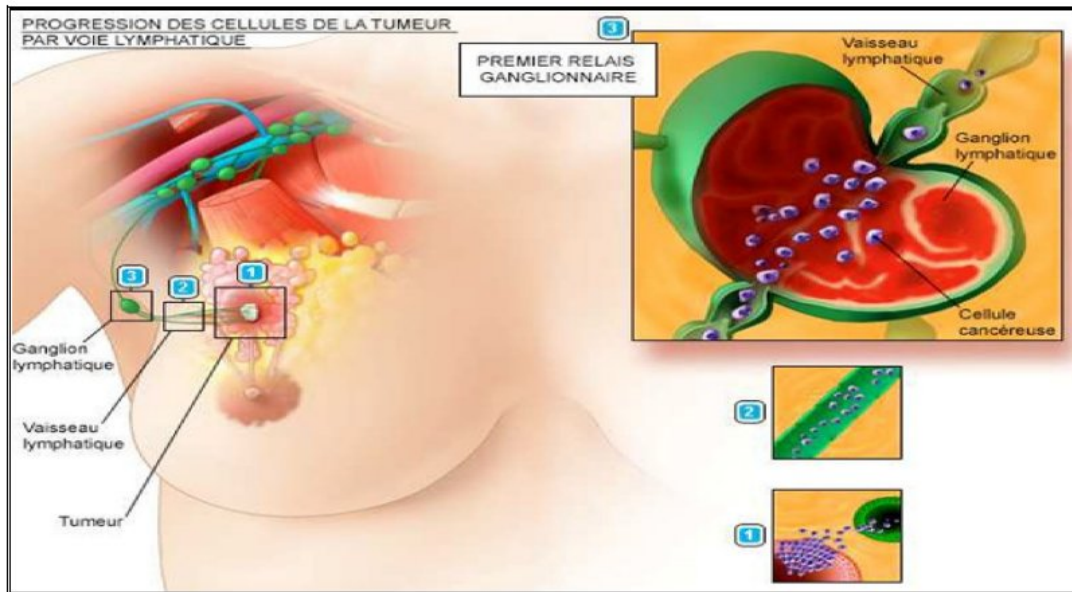


Figure 9 : progression des cellules cancéreuses pas voie lymphatique

Voie sanguine :

La propagation se fait par les veinules et les veines qui drainent la tumeur primitive pour donner des métastases à distance, les plus fréquentes sont : l'os, foie, poumon, plèvre, cerveau. (fig.10)

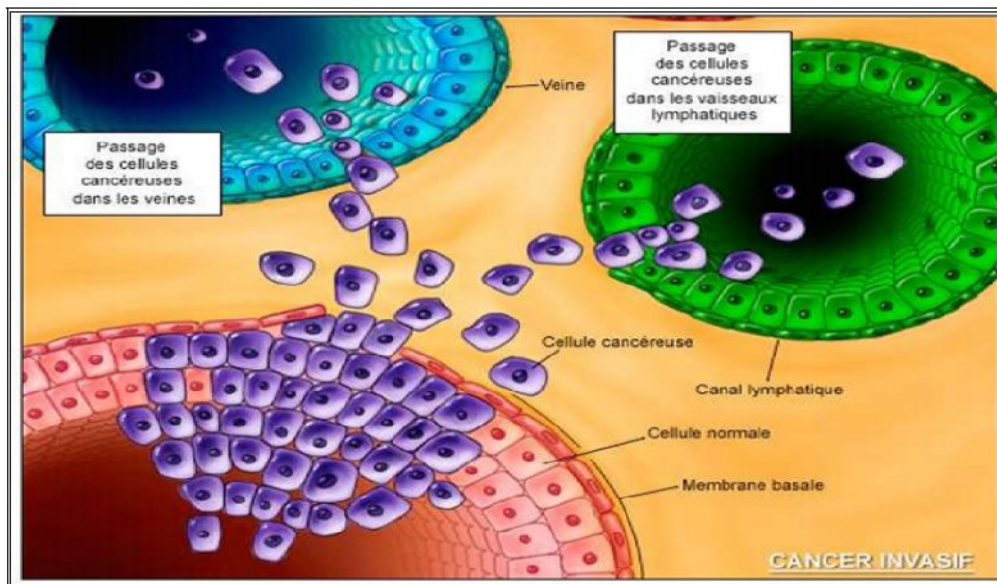


Figure 10: voies de dissémination des cellules cancéreuses

III.2. Les principaux sites métastatiques

- le squelette, avec des métastases essentiellement ostéolytiques,
- l'appareil respiratoire sous la forme de nodules parenchymateux, d'une lymphangite carcinomateuse ou d'un épanchement pleural,
- la peau,
- le foie,
- le cerveau et les méninges.

III.3. Les facteurs pronostiques du cancer du sein métastatique

Le traitement du cancer du sein métastatique est à visée purement palliative. Les durées de survie des patientes sont très variables et dépendent à la fois des caractéristiques de la tumeur primaire et de la situation clinique au moment des métastases.

III. 3.1. Facteurs cliniques

Ils correspondent à des caractéristiques de l'état clinique des patientes lors du diagnostic de la maladie métastatique. Ils comprennent l'âge, l'état clinique, le nombre et le site des métastases, l'intervalle libre, la chimiothérapie adjuvante ainsi que la réponse au traitement.

- L'âge

Certains auteurs décrivent une évolution plus rapidement péjorative chez les patientes les plus âgées ; néanmoins des formes plus agressives sont observées chez les patientes les plus jeunes [Nielsen, D et al. (2001)-Chang, J et al. (2003)].

- Nombres et sites métastatiques

Le nombre et le type de sites métastatiques ont un rôle prépondérant dans l'évolution de la maladie : plus le nombre de sites, de localisations au sein d'un même site ou de métastases augmente, plus le pronostic s'aggrave [Goldhirsch, A et al. (1995)-Pierga, JY et al. (2001)]

Les localisations non viscérales telles que la peau, les parties molles et l'os ont un meilleur pronostic que les localisations viscérales. [Alexieva-Figusch, J et al. (1988)-Kramer, JA et al. (2000)].

Les principales localisations viscérales sont le foie, les poumons et le cerveau.

- Intervalle Libre

L'intervalle libre est défini comme le délai séparant la date de diagnostic de la tumeur primaire et la date d'apparition des métastases. Plus un intervalle libre est long, meilleur est le pronostic, indépendamment du type de métastases (cutanées, osseuses,

viscérales). [Chang, J et al. (2003)].

Un intervalle libre court (<6mois) peut traduire une résistance au traitement adjuvant et/ou une cinétique de prolifération rapide.

- **Chimiothérapie adjuvante**

Un antécédent de chimiothérapie adjuvante est un facteur péjoratif retrouvé par plusieurs auteurs. [Venturini, M et al. (1996)]. Il est associé à une diminution de l'efficacité de la chimiothérapie lors de la phase métastatique, suggérant l'existence préalable ou l'induction de mécanismes de résistance à la chimiothérapie.

- **Réponse au traitement de première ligne**

Une réponse objective (partielle ou complète) à une chimiothérapie de première ligne est un facteur pronostique indépendant favorable. [Pierga, JY et al. (2001)].

III. 3.2. Facteurs histologiques

Certaines caractéristiques histologiques de la tumeur primaire sont des facteurs pronostiques majeurs lors de la phase métastatique. Des informations telles que le statut des récepteurs hormonaux ou l'expression de l'oncogène HER-2 sont également des facteurs prédictifs de la réponse à des traitements spécifiques. [Colozza, M et al. (2007)].

- **L'envahissement ganglionnaire**

L'envahissement ganglionnaire loco-régional ainsi que le nombre de ganglions atteints initialement est corrélé avec un moins bon pronostic en phase métastatique. [Clark, GM et al. (1987)-Rack, B et al. (2003)].

Ce facteur pourrait traduire une agressivité tumorale plus importante.

- **Le grade histo-pronostique**

Le grade SBR permet de mesurer la prolifération tumorale, qui lorsqu'elle est enlevée, est corrélée avec une survie globale plus courte.

- **Les récepteurs hormonaux**

L'expression par la tumeur mammaire des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP) est le principal facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie. [Anonyme., (1998)]. La négativité de ces récepteurs a été décrite comme péjorative dans plusieurs séries.

- **La surexpression de l'oncogène HER-2**

La protéine *Human Epidermal growth factor Receptor protein 2* (HER-2) est une glycoprotéine membranaire présente à la surface des cellules cancéreuses mammaires. Elle

appartient à la famille HER, qui est une sous-famille de récepteurs aux facteurs de croissances épidermiques (Erb-2), eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire. La surexpression de la protéine HER-2 est présente dans environ 25 à 30% des cancers du sein. Cette surexpression représente un facteur de mauvais pronostic au stade métastatique. [Slamon, DJ et al. (1989)-Muller, V et al. (2004)]. Et un facteur prédictif de mauvaise réponse à l'hormonothérapie [Ross, JS et al. (1998)] La surexpression de HER-2 est un facteur prédictif de réponse à l'anticorps monoclonal anti- HER-2 : le trastuzumab, ainsi qu'à l'inhibiteur des récepteurs couplés aux tyrosine-kinases qui cible HER-2 : le lapatinib. [Whenham, N et al. (2008)]. L'expression de cet oncogène serait également associée à un risque accru de métastases cérébrales. [Tham, YL et al. (2006)].

III. 4. Traitement

Le traitement du cancer du sein dépend du stade de la maladie, il repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.

Le cancer du sein est une maladie générale qui doit bénéficier d'un traitement locorégional, et d'un traitement systémique (général).

III. 4.1. Traitement locorégional : repose sur :

-la chirurgie : l'exérèse chirurgicale dépend du stade et du potentiel évolutif de la tumeur. Le traitement conservateur est indiqué dans les stades précoces de la maladie, cependant le traitement radical (ablation de la totalité de la glande mammaire) est l'apanage des formes localement avancées. Elle peut être indiquée dans les stades métastatiques (exérèse des nodules hépatiques, pulmonaires, cérébraux chez les patients en état général conservé)

-la radiothérapie : est un traitement locorégional utilisant des rayons ciblés pour détruire les cellules tumorales et ce en lésant leurs chromosomes ce qui bloque leur division et induit la mort cellulaire. Elle peut être :

*Curative après la chirurgie et la chimiothérapie pour les stades précoces

*Palliative, à visée antalgique, ou décompressive en cas des métastases osseuses ou cérébrales.

III. 4.2. Traitement systémique :

-la chimiothérapie : le cancer du sein est l'un des cancers les plus chimio-sensibles

La chimiothérapie peut être utilisée avant la chirurgie (néo-adjuvante) (**Annexe 6**) pour réduire la taille de la tumeur et permettre ainsi un traitement chirurgical conservateur, après la chirurgie (adjuvante) c'est la principale arme thérapeutique des stades métastatiques.

-Hormonothérapie : est indiquée pour les tumeurs à récepteurs hormonaux positifs. Le but de l'hormonothérapie est de priver les cellules tumorales de cette influence hormonale inhibant ainsi la prolifération tumorale et/ou entraînant la mort des cellules cancéreuses

-La thérapie ciblée : l'amplification du gène et donc surexpression du récepteur de facteur de croissance HER2 dans certains cancers du sein a conduit au développement d'un traitement ciblé.

IV. MRQUEURS TUMORAUX SERIQUES ET CANCER DU SEIN

IV. 1. Définition des marqueurs tumoraux sériques

Les marqueurs tumoraux sériques sont des molécules chimiquement définies ou non, synthétisées par le tissu tumoral, produites dans la tumeur et secrétées dans le sang et qui sont dosables dans les liquides biologiques. Pour le cancer du sein, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) a été pendant longtemps le seul marqueur circulant utilisé. Actuellement, les marqueurs les plus utilisés sont ceux qui mesurent le niveau circulant de fragments de MUC1-polymorphic epithelial mucin (MUC1-PEM) : cancer antigen (CA) 15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA), CA 27-29, CA 549 etc. Le CA 15-3 est le marqueur sérique le plus spécifique utilisé dans le cancer du sein.

IV. 2. Marqueur biologique CA15-3

Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante dans le sang, appartenant à la famille des mucines. Elle est surexprimée par les cellules tumorales. Ce marqueur apporte une aide dans le suivi thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein et dans la détection d'une récurrence après la rémission. La valeur moyenne du dosage supérieure à 30U/ml est liée au stade d'extension de la lésion.

Structure et fonction:

Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante de type mucine définie par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux.

- **l'AcM 115 D8** dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain. [**Hilkens et al. (1984)**]. Il est obtenu par immunisation de souris avec des membranes des globules lipidiques de lait humain. Il reconnaît l'antigène de différenciation situé à la surface des cellules épithéliales de la glande mammaire. Il se lie à une glycoprotéine appelée MAM-6 présente sur la plupart des cellules épithéliales normales et cancéreuses de plusieurs organes (sein, utérus, ovaire, prostate, vessie, estomac, colon et poumon).
- **l'AcM DF3** qui est dirigé contre la membrane de cellules humaines du cancer du sein (MCF7) issues d'une tumeur mammaire humaine. [**Kufe et al. (1984)**]. Il est obtenu à partir de souris immunisées avec une lignée cellulaire (MCF-7) d'un carcinome du sein métastatique humain. Il reconnaît un autre épitope du complexe MAM-6. Cet épitope est présent au pôle apical des cellules épithéliales mammaires les plus différenciées et dans le cytoplasme des cellules moins différenciées. L'antigène DF3 est mis en évidence également dans le cytoplasme des tumeurs malignes de l'ovaire et au pôle apical des tumeurs bénignes de l'ovaire.

Il est le produit de gène MUC-1, localisé sur le chromosome 1 (1q21-24), qui code une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 400 kDa, la polymorphic epithelial mucin (PEM). Les produits d'expression du gène MUC-1 sont impliqués dans :

- l'activation du système d'oncogènes RAS. [**Baruch,A et al. (1997)**].
- l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire. [**Regimbald,LH et al. (1996)**].
- l'immunosuppression. [**Pichon., (1998)**].
- la chimiorésistance à certains médicaments cytotoxiques. [**Ren et al. (2004)**].

Seuil et demi-vie biologique:

La valeur limite du CA15-3 sérique chez le sujet sain est de 25 à 30U/ml et sa demi-vie plasmatique est comprise entre 8 et 10 jours. [**Riedinger,JM.,(2010)**].

Spécificité:

Des taux élevés de CA15-3 peuvent être observés dans diverses pathologies bénignes et malignes. [**Riedinger,JM.,(2010)**].

Sensibilité:

Au moment du diagnostic initial, la sensibilité du CA15-3 est faible et ne dépasse pas

25% des cancers du sein non métastatiques. L'incidence de taux élevés de CA15-3 est corrélée au stade d'extension de la lésion : elle passe de 7 % pour les stades I à 17 % pour les stades II, 64 % pour les stades III et près de 67 % pour les stades IV. [Kallioniemi,OP et al. (1988)].

Variations physiologiques:

Les causes de variations physiologiques des taux de CA15-3 sont rares. L'âge, le sexe, le tabagisme, la lactation, la période du cycle sont sans incidence sur les taux sériques de CA15-3. [Anaes., (1997)].

En revanche, la grossesse s'accompagne parfois d'élévations de CA15-3 pouvant atteindre 80 kU/L-1. Cette augmentation serait due à des modifications de la glande mammaire entraînant une augmentation de la sécrétion des mucines. [Riedinger,JM et al. (2002)].

Variations pathologiques:

La faible sensibilité du CA15-3 ne permet pas de l'utiliser au moment du diagnostic, ni au moment d'une récurrence locale, mais à ce moment son intérêt est pronostic, en effet, 90% des patientes ayant un taux élevé développeront des métastases. Il existe une bonne corrélation entre taux de CA15-3 et évolution de la maladie, la diminution du taux indiquant une bonne réponse au traitement avec une survie plus longue. Les études randomisées ont permis de mettre en évidence la supériorité du CA15-3 par rapport à l'ACE pour le suivi de ces patientes, la meilleure sensibilité étant obtenue par un dosage couplé des deux marqueurs. [Riedinger,JM et al. (2002)].

Le CA15-3 ne peut absolument pas être utilisé comme élément de dépistage des cancers du sein. Il existe sur ce point d'un véritable consensus international. [Anaes., (1998)-ASCO., (2002)].

IV. 3. Augmentation du CA15-3 dans les maladies bénignes

Le taux peut s'élever dans les pathologies suivantes : hépatopathies (cirrhose, hépatite, lithiase), broncho-pneumopathies (Tuberculose, BPCO, infections), pathologie ovarienne bénigne, mastopathie, pathologies auto-immunes, dernier trimestre de la grossesse.

IV. 4. Augmentation du CA15-3 dans les maladies malignes**IV. 4.1. Cancers non mammaires**

- Cancer de l'ovaire (60%)
- Cancer pulmonaire (35%)
- Cancer du pancréas (33%)
- Cancer hépatobiliaire (29%)
- Cancers colorectaux (22%)

IV. 4.2. Cancers mammaires

Chez une femme atteinte de cancer du sein, l'augmentation du CA 15-3 est corrélée au stade de la maladie. 88 à 97% des patientes qui ont un taux élevé au moment du diagnostic vont développer des métastases. Lorsque le développement est purement local, l'élévation du marqueur ne se rencontre que dans 9% des patientes. Lorsque la maladie est métastatique, le dosage est pathologique dans 80% des métastases osseuses, 75% des M. hépatiques; 60% des M. pulmonaires et seulement 23% dans les rechutes locorégionales.

IV. 5. Place du CA15-3 dans le dépistage des cancers du sein

L'analyse de la littérature montre que le CA 15-3 n'est élevé au stade du diagnostic de cancer du sein que dans moins de 30 % des cas (9 % des stades I et 19 % des stades II). [Anaes.,(1998)]. Le taux de CA 15-3 est en fait corrélé positivement à la taille de la tumeur, ainsi qu'à l'envahissement et au nombre de ganglions axillaires envahis. Il est donc rarement élevé lorsque la tumeur est à un stade infraclinique. Par conséquent, le CA 15-3 ne peut absolument pas être utilisé comme élément de dépistage des cancers du sein. Il existe sur ce point d'un véritable consensus international. [Anaes.,(1998)-Sturgeon,CM et al. (2008)]

IV. 6. Place du CA15-3 dans le diagnostic des cancers du sein

Une méta-analyse, regroupant 23 études dont les valeurs seuils varient de 24 à 40 kU/l et publiées entre 1988 et 1998 accorde au CA 15-3 une sensibilité tous stades confondus de 13 à 65 % pour une spécificité comprise entre 87 et 100 %. [Anaes., (1998)]. En dépit d'une excellente spécificité, la faible sensibilité de ce marqueur l'empêche d'être utilisé comme moyen diagnostique des cancers du sein. Toutes les conférences de consensus son unanimes à ce sujet. [Anaes.,(1998)-Sturgeon,CM et al. (2008)].

IV.7. Intérêt de la concentration initiale du CA15-3

L'intérêt de mesurer le taux de CA 15-3 avant tout traitement est de disposer d'une valeur de référence individuelle indispensable pour évaluer l'efficacité d'un traitement et/ou pour réaliser un suivi ultérieur. La détection d'une récurrence biologique est en effet plus précoce si l'on se réfère à la valeur basale de chaque patiente plutôt qu'à un seuil statistique unique. [Anaes.,(1998)-Basuyau,JP et al. (2000)]. Un taux initialement élevé de CA 15-3 est plus fréquemment rencontré dans les formes évoluées que dans les formes localisées de la maladie. [ASCO., (1996)]. La sensibilité moyenne du CA 15-3 est de 9,8 % pour les stades I, 21,5 % pour les stades II, 43,1 % pour les stades III et 76 % pour les stades IV. [Anaes., (1998)]. Une concentration élevée de CA 15-3 est associée préférentiellement à des tumeurs de grande taille (46,2 % des T3-T4 contre 20,2 % des T2 et 13 % des T1), à des envahissements ganglionnaires (29,3 % des N+ contre 11,5 % des N₀) ou à des métastases à distance (88 % des M+ contre 16,9 % des M₀). Si la valeur pronostique de la concentration initiale du CA 15-3 est aujourd'hui admise, son indépendance vis-à-vis des autres facteurs pronostiques (TNM, âge, récepteurs hormonaux, HER- 2...) reste controversée. Pourtant dix études,[Boccaro,C et al. (1998)-Chourin,S et al.(2009)] dont trois récentes [Martín, A et al. (2006)-Chourin,S et al.(2009)], démontrent clairement que la concentration initiale de CA 15-3 est un facteur pronostique indépendant. Une valeur initiale élevée doit donc faire rechercher activement, et avant toute décision thérapeutique, une éventuelle dissémination métastatique dont l'existence est de nature à modifier radicalement la stratégie thérapeutique. [Chourin,S et al.(2009)]. Le seuil discriminatif à prendre en considération, initialement décrit à 50 kU/l [Anaes.,(1998)-Basuyau, JP et al. (2000)] doit être défini pour chaque technique par courbe ROC [Pichon, MF et al. (2007)]. Les recommandations internationales ne sont pas unanimes pour reconnaître le CA 15-3 comme indicateur du risque métastatique. L'Anaes, par exemple, recommande de ne pas doser le CA 15-3 au stade initial de la maladie en dehors d'un protocole de recherche. [Anaes., (1997)]. L'ASCO estime que les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'usage du CA 15-3 dans le staging [ASCO., (1997)] mais, contrairement à l'Anaes, ne déconseille pas le dosage du CA 15-3 dans le bilan pré thérapeutique. En revanche, les SOR préconisent d'inclure les marqueurs dans le bilan initial et de les utiliser comme dosage de référence en présence de facteurs pronostiques péjoratifs [FNCLCC., (2001)]. Dans leur nouvelle version, les SOR précisent même qu'au moment du bilan initial, « une élévation du marqueur peut orienter vers une

thérapeutique générale plutôt que vers un simple traitement local ». [Basuyau, JP et al. (2000)].

IV.8. Place du CA 15-3 dans le suivi biologique du traitement initial d'une maladie localisée

Deux études ont tenté de démontrer l'intérêt du CA 15-3 dans cette indication. Une étude rétrospective a identifié la normalisation du CA 15-3, dans le cas où il est initialement élevé chez des patientes apparemment non métastatiques, comme un index d'efficacité thérapeutique et un facteur de pronostic indépendant. [Boccarda, C et al. (1998)]. Ce résultat est confirmé par une seconde équipe qui montre que la non normalisation du CA 15-3 est un facteur pronostique défavorable. [Pichon, MF et al. (2000)]. Par mille différentes conférences de consensus, seules les recommandations des SOR et de l'EGTM reconnaissent l'utilité du CA 15-3 dans cette indication. [Basuyau, JP et al. (2000)-EGTM., (1999)]. Les SOR précisent que la non normalisation d'un marqueur initialement élevé est une preuve d'inefficacité thérapeutique et un facteur de mauvais pronostic.

IV.9. Place du CA 15-3 dans le diagnostic des récurrences locorégionales ou métastatiques

Les recommandations de l'Anaes, des SOR et de l'ASCO se rejoignent pour préconiser de ne pas pratiquer de dosage de CA 15-3 après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signe d'appel clinique. Il n'est pas, en effet, formellement démontré à ce jour que le traitement précoce des récurrences des cancers du sein, notamment sous forme de métastases, améliore la survie des patients. [FNCLCC., (1996)-Basuyau, JP et al. (2000)-ASCO., (1997)-ASCO., (2000-2001)].

IV.9.1. Récurrences locorégionales

S'agissant du diagnostic des récurrences locorégionales, la plupart des études s'accordent sur le fait que le pourcentage de patientes présentant un taux de CA 15-3 élevé à ce stade de la maladie est faible. [Boccarda, C et al. (1998)-O'Dwyler, PJ et al. (1990)-Coveney, EC et al. (1995)]. Une analyse, portant sur un total de 242 patientes ayant présenté une récurrence locorégionale, accorde au CA 15-3 une sensibilité proche de 20 % .[Anaes., (1998)]. Cette sensibilité médiocre du CA 15-3 pour la détection des récurrences locales n'est pas alarmante dans la mesure où ces sites de première rechute demeurent accessibles à la détection clinique. Le taux de CA 15-3 associé à une récurrence locorégionale est significativement plus élevé si celle-ci est suivie d'une métastase. [Boccarda, C et al. (1998)].

Il existe une relation entre le taux de CA 15-3 lors de la récurrence locorégionale et le délai d'apparition des métastases. [Coveney, EC et al.(1995)]. Au stade de la récurrence locale, un taux élevé de CA 15-3 doit donc inciter à rechercher des métastases à distance synchrones dont l'existence est de nature à modifier la prise en charge de la patiente. [O'Dwyler, PJ et al. (1990)-Basuyau, JP et al.(1993)].

IV.9.2. Récidives métastatiques

De nombreuses études ont montré qu'environ 75 % des premières évolutions métastatiques étaient associées à une élévation significative de CA 15-3. Une méta-analyse, réalisée à partir de 18 études et portant sur un total de 4697 patientes dont 1940 sont porteuses de métastase, accorde à une élévation confirmée de CA 15-3 des valeurs prédictives positive et négative, respectivement, de 92,5 et 85,6%. [Anaes., (1998)]. Il est important de noter que la plupart de ces études utilisent toujours la notion de seuil et non pas celle de cinétique pourtant plus intéressante dans la mesure où celle-ci améliore de façon notable la sensibilité et la spécificité. En effet, le pourcentage moyen de faux-négatifs proche de 30 % (de 7 à 50 % selon les études) [Anaes., (1997)] peut chuter à moins de 10 % si l'on substitue à la notion de taux celle de cinétique. [Anaes., (1998)]. De même, le pourcentage de faux-positifs compris selon les auteurs entre 1 et 11 % [Anaes., (1997)] est probablement à pondérer si on élimine de façon systématique les diagnostics différentiels classiques par des explorations répétées et élargies. La sensibilité du CA 15-3 varie selon la nature du site d'évolution métastatique. [Antoine, E et al. (1994)]. Elle est élevée dans les localisations osseuses (68 à 81 % de CA 15-3 supérieures aux valeurs usuelles), hépatiques (75 %), pulmonaires (50 à 70 %). La sensibilité du CA 15-3 est faible en cas de localisations cutanées, ganglionnaires (15 à 20 %) ou cérébrales. Dans les cas de localisations multiples, la sensibilité du CA 15-3 peut atteindre 91 %. L'élévation du CA 15-3 anticipe le diagnostic clinique et/ou radiologique de la première rechute de délais variables pouvant aller jusqu'à 29 mois (médianes comprises selon les études et les méthodes de dosages de trois à 14 mois). Ces valeurs qui dépendent de la vitesse de croissance de la récurrence (donc du temps de doublement du CA 15-3) sont également à nuancer en fonction du rythme et de la nature des investigations effectuées durant l'élévation du marqueur. Les valeurs prédictives positives varient selon les séries de 60 % pour un suivi inférieur à 14 mois à 75, voire 100 %, quand le suivi médian est de plus de 24 mois. Toutes ces données suggèrent une réelle possibilité de détection précoce des métastases.

IV.10. Intérêt du diagnostic et du traitement précoce des métastases

La question essentielle est celle de l'intérêt éventuel d'un traitement précoce d'un cancer du sein en première évolution métastatique sur la base d'une élévation isolée de marqueurs tumoraux par rapport à l'initiation de ce traitement en phase de syndrome métastatique déclaré. La politique de surveillance des cancers du sein initialement traités dans une optique curative devrait s'inscrire dans une finalité d'amélioration de la survie globale, sinon de l'intervalle libre sans récurrence et de la qualité de vie. En l'absence de traitement potentiellement curateur d'un cancer du sein métastatique, de nombreux auteurs préconisent l'initiation du traitement uniquement en phase métastatique cliniquement symptomatique. Ils argumentent leur position en mettant l'accent sur la toxicité des thérapeutiques instituées et son retentissement sur la qualité de vie qui, en l'absence de gain démontrée sur la survie, ne paraît pas justifier chez une patiente dont la seule note péjorative au moment du traitement reste une suspicion de rechute biologique. Il existe plusieurs études, parfois polémiques, comparant l'intérêt du suivi plus ou moins intensif des patientes après traitement initial d'un cancer du sein, mais celles-ci intègrent rarement l'utilisation des marqueurs. Pourtant, trois études laissent entrevoir un bénéfice possible en termes d'intervalle libre sans récurrence, voire même de survie globale, lié au traitement précoce des métastases sur la base de l'élévation d'un ou de plusieurs marqueurs tumoraux. Dans une première étude portant sur 46 patientes présentant au cours du suivi une élévation isolée et confirmée de CA 15-3 et/ou d'ACE, les résultats à trois ans montrent que le délai entre l'élévation du marqueur et l'apparition des signes cliniques est significativement plus long chez les patientes traitées que chez celles qui ne le sont pas (22 mois contre six mois) [**Jäger, W et al. (1993)**]. Dans une autre étude randomisée portant sur 52 patientes présentant une élévation isolée de MCA en suivi d'un cancer du sein traité, il apparaît après 11 mois de suivi moins de récurrence clinique chez les patientes recevant du tamoxifène à la dose de 20 mg/j (0/23) que chez celles qui n'en reçoivent pas (7/29). [**Kovner, F et al. (1994)**]. Cette différence disparaît à cinq ans. [**Merimsky, O et al. (1997)**]. Enfin, dans une étude rétrospective italienne du même type, 28 patientes ont reçu un traitement précoce dès l'élévation isolée d'un marqueur (ACE, TPA, CA 15-3) alors que 22 n'ont rien reçu. [**Nicolini, A et al. (1997)**]. La survie globale mesurée à partir de la chirurgie initiale ou du traitement de rattrapage est significativement plus longue chez les patientes traitées précocement. Bien que ces études montrent toutes les trois un bénéfice lié au traitement, aucune n'emporte complètement l'adhésion du fait de leurs biais méthodologiques (faible effectif et caractère rétrospectif de la troisième étude). La mise en

place d'essais indispensables pour répondre à ces questions n'est pas aisée. D'un point de vue éthique, il est en effet bien difficile d'expliquer à une patiente qu'en cas d'élévation du marqueur, elle sera tirée au sort pour savoir si elle sera traitée ou non. Par ailleurs, il serait souhaitable d'affiner ce type d'essai pour qu'il tienne compte de la relation reliant la cinétique de croissance tumorale à la qualité de la réponse thérapeutique. La plupart des drogues anticancéreuses sont en effet plus actives sur les cellules en prolifération que sur les cellules quiescentes.

L'analyse de cinétique d'obtention de la réponse thérapeutique a d'ailleurs démontré que le taux de réponses objectives à la chimiothérapie est d'autant plus élevé et le moment d'obtention d'autant plus précoce que la cinétique de croissance tumorale est plus rapide ; et cela même si la signification pronostique péjorative d'une cinétique de croissance rapide n'est pas totalement effacée par la qualité de la réponse à la chimiothérapie. La valeur du temps de doublement du CA 15-3 (mesuré au moment de la croissance exponentielle du marqueur), indicatrice de la vitesse de croissance de la récurrence, pourrait être un argument pour discuter de l'institution d'un traitement précoce et de ses modalités : chimiothérapie classique, chimiothérapie intensive ou encore hormonothérapie, cette dernière pouvant être réservée aux récurrences à croissance plus lente que l'on sait généralement plus hormonodépendantes.

IV.11. Place du CA 15-3 dans le suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase

L'intérêt potentiel du taux de CA 15-3 lors de la découverte de la métastase a été peu étudié. Il semble que la concentration du marqueur à ce stade de la maladie ne soit pas un élément pronostique de réponse au traitement. [Anaes., (1998)]. En revanche, beaucoup d'études ont tenté de corréler l'évolution des taux de CA 15-3 durant le traitement des métastases à l'efficacité de ce dernier. Elles ont été confrontées à différents problèmes : difficulté de mesurer certaines cibles (surtout lorsque celles-ci sont osseuses), existence de réponses cliniques dissociées (réduction de la cible initiale et apparition simultanée d'une nouvelle cible) ou survenue d'effets pointes observés en phase initiale d'un traitement systémique (augmentation transitoire du marqueur liée à une lyse massive des cellules tumorales, variable en intensité et en durée qui peut être difficile à différencier d'une réelle progression tumorale)

Par ailleurs, chaque étude parue sur le sujet utilise ses propres définitions de progression, rémission et stabilité biologique. La plupart des investigateurs proposent le seuil de 25 % de variation du taux de CA 15-3 pour prédire la progression de la maladie.

[Schuurman, JJ et al. (1996)-Blijlevens, NM et al. (1995)]. Ces données ont d'ailleurs été reprises dans les propositions du Working Group in TumourMarkers Criteria ISOBM, seules règles officielles parues à ce sujet, qui définit les critères d'évolution biologique ainsi: hors traitement : augmentation régulière sur trois dosages consécutifs ; sous traitement : progression en cas d'augmentation de plus de 25 %, rémission partielle en cas de diminution de plus de 50 %. [Bonfrer, JM., (1990)]. En dépit de ces difficultés, les données de la littérature suggèrent une forte corrélation entre la réponse au traitement de la métastase et les variations du taux de CA 15-3. [Anaes., (1998)-ASCO., (1996)-Antoine, E et al. (1994)-Martoni, A et al. (1995)-Blijlevens, NM et al. (1995)-Willsher, PC et al. (1995-1996)]. Ces études montrent en effet un pourcentage de corrélations clinicobiologiques de 66 % en cas de réponse, de 73 % en cas de stabilité de la maladie et de 80 % en cas de progression de la maladie. Ces résultats plébiscitent l'utilisation du CA 15-3 comme indicateur d'efficacité thérapeutique, notamment pour les localisations difficilement évaluables par la clinique telles que les métastases osseuses.

Le CA 15-3 est reconnu par l'Anaes comme étant un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique lors du suivi d'une rechute d'une métastase [Anaes., (1997)]. L'ASCO et différents groupes européens (ESMO, EGTM) précisent qu'en l'absence de maladie mesurable l'augmentation du CA 15-3 peut être utilisée pour signifier un échec thérapeutique. [EGTM., (1999)-Molina, R et al. (2005)-Kataja, VV., (2005)-Pestalozzi, B et al.(2008)]. Enfin, les SOR confirment l'intérêt du CA 15-3 comme reflet de l'efficacité thérapeutique en phase métastatique [Anaes., (1998)]. Bien que le consensus actuel en termes d'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique s'appuie sur la notion de variation relative des taux de CA 15-3, l'interprétation du signal peut être encore beaucoup plus précise si elle s'appuie sur la notion de cinétique de marqueur en intégrant l'analyse des courbes d'évolution individuelle du CA 15-3 et le calcul du ou des temps de demi-vie. La généralisation de cette méthode interprétative est subordonnée à la découverte d'un traitement curateur de la maladie métastatique ou à l'existence d'alternatives thérapeutiques enthousiasmantes.

Il apparaît donc :

- Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le dépistage précoce du cancer du sein
- Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le diagnostic du cancer du sein
- Le dosage initial avant traitement est indispensable : pronostic et suivi du traitement.

- Son intérêt est réel dans le suivi des patientes traitées : l'évolution du CA 15-3 est bien corrélée à la réponse clinique (80 % avec possibilité d'une augmentation transitoire par lyse cellulaire / effet pointe qui signe l'efficacité du traitement). La fiabilité dépend du taux initial et de la vitesse de décroissance.

- L'élévation du CA 15-3 précède de plusieurs mois l'apparition de signes cliniques de métastases. On peut donc estimer qu'un dosage réalisé régulièrement permettrait de détecter précocement près de la moitié des récives. [Mathelin,C et al. (1999)].

I. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle et analytique qui a été réalisée respectivement au service d'oncologie médicale du CHU de Constantine et au laboratoire de recherche de biologie et génétique moléculaire.

Notre étude s'est déroulée en deux étapes :

Première étape

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, concernant les dossiers de 58 patientes atteintes d'un carcinome du sein métastatique prouvé histologiquement qui ont été admises au service d'oncologie médicale entre Janvier 2014 et Mai 2015. Les caractéristiques épidémiologiques cliniques et histologiques recueillies ont été rapportées et analysées. Les caractéristiques épidémiologiques ont concerné, l'état civil des patientes, les coordonnées téléphoniques, les adresses, l'âge, les antécédents personnels et familiaux, l'évolution et les signes d'apparition de la maladie. Nous avons également rapporté les caractéristiques de la tumeur (localisation par rapport au sein, siège au niveau des quadrants, taille, type histologique, et classification TNM, site de métastases, nombre de métastases, récepteurs hormonaux, marqueurs biologiques particulièrement le CA 15-3, le Her2).

Deuxième étape

Une seconde étude prospective observationnelle et analytique a été réalisée chez trois patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Chez lesquelles un interrogatoire médical et un prélèvement sanguin ont été effectués.

II. Objectif de l'étude :

L'objectif de notre travail est d'étudier la corrélation entre le site des métastases, leur nombre multiples ou unique et le taux plasmatique du marqueur tumoral biologique CA 15-3 dans le cancer du sein métastatique.

III. PATIENTES ET METHODES

III.1. Patientes

☐ Recrutement des patientes

Les patientes incluses dans notre étude ont répondu aux critères suivants :

➤ Critères d'inclusion

- Patientes atteintes d'un carcinome du sein métastatique, soit d'emblées à la découverte de la maladie ou présentant des rechutes à distance après traitement
- Age > 18 ans
- Etat général conservé ($PS \leq 2$)

- Avant tout traitement des métastases
- Consentement éclairé signé par les patientes

➤ **Critères de non inclusion**

- Carcinome du sein non métastatique
- Carcinome du sein métastatique en cours de traitement ou traité avant le dosage du CA15-3.
- Malades présentant un deuxième cancer outre que celui du sein.

III.2. Méthodes :

❑ Le prélèvement sanguin :

Nous avons réalisé le prélèvement sanguin chez 3 patientes. Nous avons également répertorié la valeur du taux du CA15-3 (valeur initiale avant tout traitement) à partir des dossiers médicaux de 58 patientes recrutées au service d'oncologie médicale du CHUC durant 2013, 2014, et le premier semestre 2015 (les dossiers ont été choisis en fonction de la technique du dosage du CA 15-3 qui est la même que celle réalisée au laboratoire dont nous avons effectué notre travail).

Le prélèvement sanguin destiné au dosage du CA 15-3 a été recueilli à partir du sang total périphérique (5 à 10 ml), dans des tubes héparinés (on peut utiliser aussi des tubes EDTA)

Les prélèvements ont été réalisés, après avoir eu le consentement du patient, par des infirmiers du service d'oncologie médicale du CHU de Constantine 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'identification des tubes a été réalisée en mentionnant le nom, le prénom du sujet prélevé et le service d'oncologie médicale sur les étiquettes des tubes.

❑ Le Questionnaire

Un questionnaire comprenant toutes les données épidémiologiques et cliniques a été établi pour la population d'étude. Tous les renseignements nécessaires ont été enregistrés, à partir du dossier médical et de l'interrogatoire avec les patientes.

❑ Techniques de dosage du CA15-3

Après avoir effectué les prélèvements en respectant les critères cités précédemment, on obtient le sang capillaire ou veineux. Le sang prélevé est acheminé au laboratoire Central de Biochimie pour réaliser le dosage plasmatique du marqueur tumoral CA15-3.

➤ **Séparation du sérum :**

- Le sang total est centrifugé pendant 5 minutes à 400rpm pour obtenir le sérum.
- le volume nécessaire est 20 µl de sérum ou de plasma



Figure 11 : résultat après centrifugation (tube EDTA)

➤ **Conservation :**

Les échantillons conservés à 2-8°C sont stables pendant 24h, alors qu'à -25°C ils peuvent être conservés pendant 12 mois.

➤ **Dosage du CA15-3**

Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour déterminer le taux du marqueur tumoral CA15-3, dans notre étude le taux du CA15-3 a été déterminé suivant un dosage immuno-chimiluminescent enzymatique en phase solide dans, L'IMMULITE 2000 XPI



Figure 12 : Système d'immuno-analyse IMMULITE 2000 XPi



Figure 13 : distribution des réactifs pour doser le marqueur CA15-3



Figure 14 : préparation des échantillons de sérum avec un automate



Figure 15 : réalisation des dosages par un automate capable de doser un marqueur en comptant la radioactivité d'un réactif de mesure

Le dosage des marqueurs tumoraux doit se faire dans le même laboratoire. En effet, les laboratoires d'analyses biologiques n'utilisent pas tous les mêmes réactifs de capture et de mesure. De ce fait le résultat du dosage de marqueur effectué sur le même échantillon de sang peut être légèrement différent d'un laboratoire à l'autre d'où la nécessité de réaliser, tous les dosages pour la même patiente dans le même laboratoire.

□ Analyse statistique

Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel SPSS.

I. Résultats :

Nous avons recensé 58 dossiers de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, diagnostiquées au service d'oncologie-médicale du CHU Benbadis de Constantine en 2013,2014 et 2015, correspondant respectivement à 15 cas en 2013, 27 cas en 2014 et 16 cas en 2015, originaires de différentes wilayas. Ce travail a été réalisé pendant une période de trois mois.

I. 1. Les caractéristiques épidémiologiques:

L'âge :

Dans notre série d'étude, l'âge des malades varie de 21ans à 80ans, la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 51ans et 60ans (29,31%) suivie par la tranche d'âge (41-50) (27,59%)

Tableau 3 : répartition des patientes selon l'âge

Age	Effectifs	Pourcentage %
[21-31]	1	1.73
[31-40]	12	20.69
[41-50]	16	27.59
[51-60]	17	29.31
[61-70]	3	5.17
[71-80]	9	15.51
Total	58	100

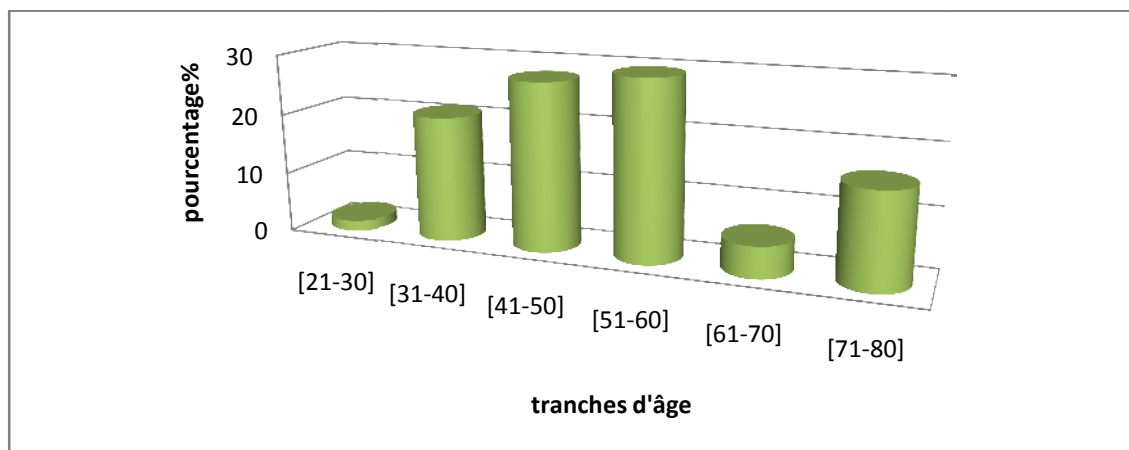


Figure 16 : répartition des patientes selon l'âge

Activité génitale :

La répartition des patientes selon la ménopause a montré que 27 patientes (46,55%) étaient non ménopausées alors que 22 patientes (37,94%) étaient ménopausées.

Tableau 4 : répartition des patientes selon l'activité génitale

Activité génitale	Effectifs	Pourcentage%
Ménopausées	22	37.94
Non ménopausées	27	46.55
Non identifier	9	15.51
Total	58	100

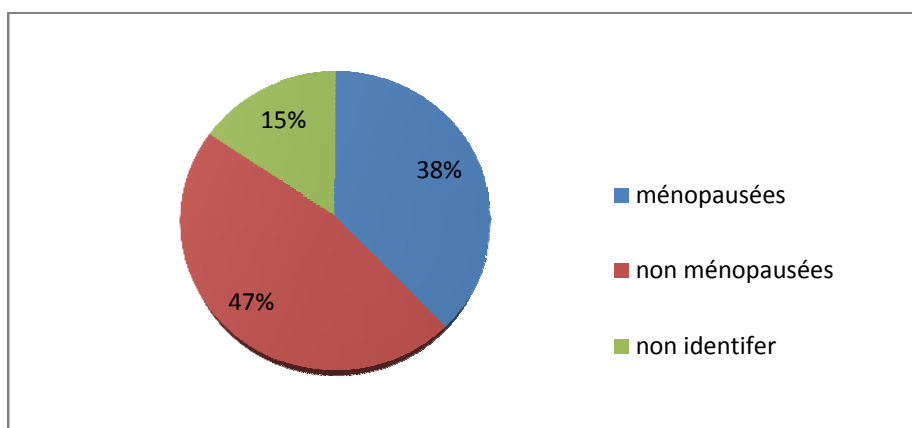


Figure 17 : répartition des patientes selon l'activité génitale

Antécédents familiaux :

Des antécédents familiaux de cancer au premier degré ont été retrouvés dans 13,8% des cas. Les antécédents du cancer du sein ont été retrouvés chez 6 patientes (10,35%)

Tableau 5 : répartition des patientes selon l'existence d'antécédents familiaux

AF	Effectifs	Pourcentage%
RAS (rien à signifier)	32	55.19
Cancer	4	6.90
Cancer du sein	6	10.35
Autres maladies (diabète, leucémie.....)	4	6.90
Non identifier	12	20.66
Total	100	100

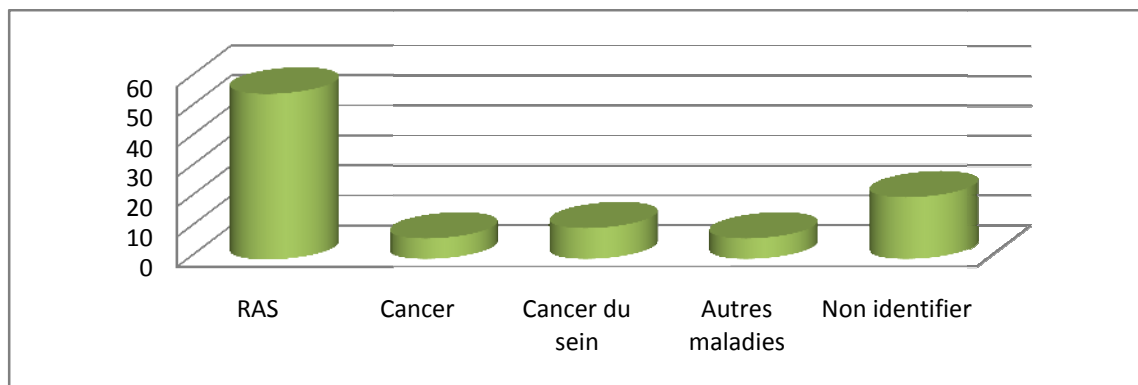


Figure 18 : répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Antécédents personnels :

Des antécédents personnels comme (l’hypertension artérielle, diabète...) ont été précisés chez 27,59% des cas alors que 50% des cas ne présentaient aucune maladie.

Tableau 6 : répartition des patientes selon antécédents personnels

AP	Effectifs	Pourcentage%
RAS	29	50
Autres maladies (HTA, Allergie.....)	16	27.59
Non identifier	13	22.41
Total	58	100

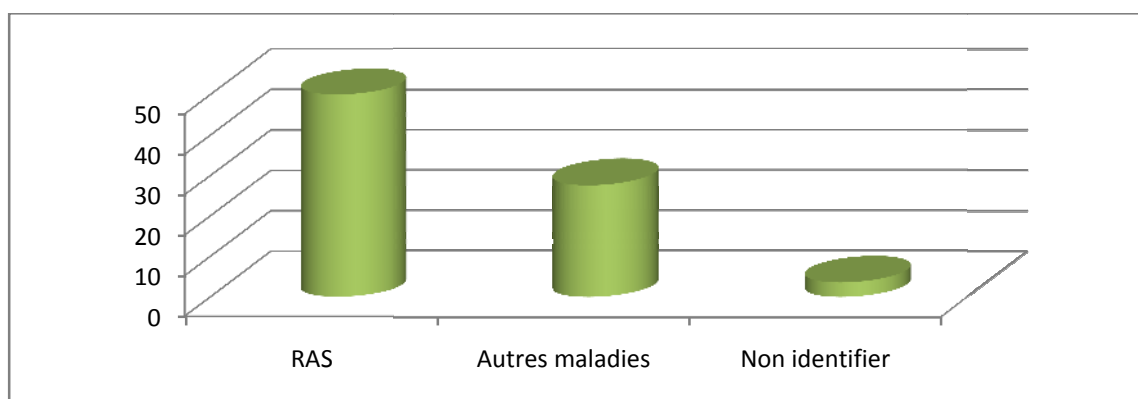


Figure 19 : répartition des patientes selon les antécédents personnels

I. 2. Caractéristiques cliniques :

Localisation de la tumeur :

La localisation de la tumeur au niveau du sein gauche était prédominante dans 50% des cas versus 43,10% à droite. Alors que la bilatéralité n’a été trouvée que chez 6,90% des cas.

Tableau 7 : répartition des patientes selon le siège de la tumeur

Siège de la tumeur	Effectifs	Pourcentage%
Sein gauche	29	50
Sein droit	25	43.10
Bilatéral	4	6.90
Total	58	100

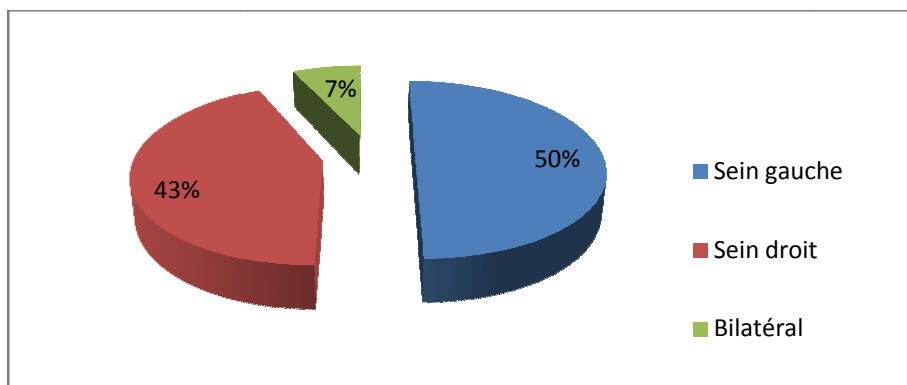


Figure 20 : répartition des patientes selon la localisation de la tumeur

Type histologique :

Dans notre série, Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique prédominant dans 70,68 % des cas.

Tableau 8 : répartition des patientes selon le type histologique

Type histologique	CCI	CM	CLI	ADK infiltrant	phyllode	Non identifié	Total
Effectifs	41	5	2	4	1	5	58
Pourcentage %	70.68	8.62	3.44	6.90	1.73	8.62	100

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant, CM : Carcinome Médullaire, CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant : ADK : Adenocarcinome, NI : Non Identifié

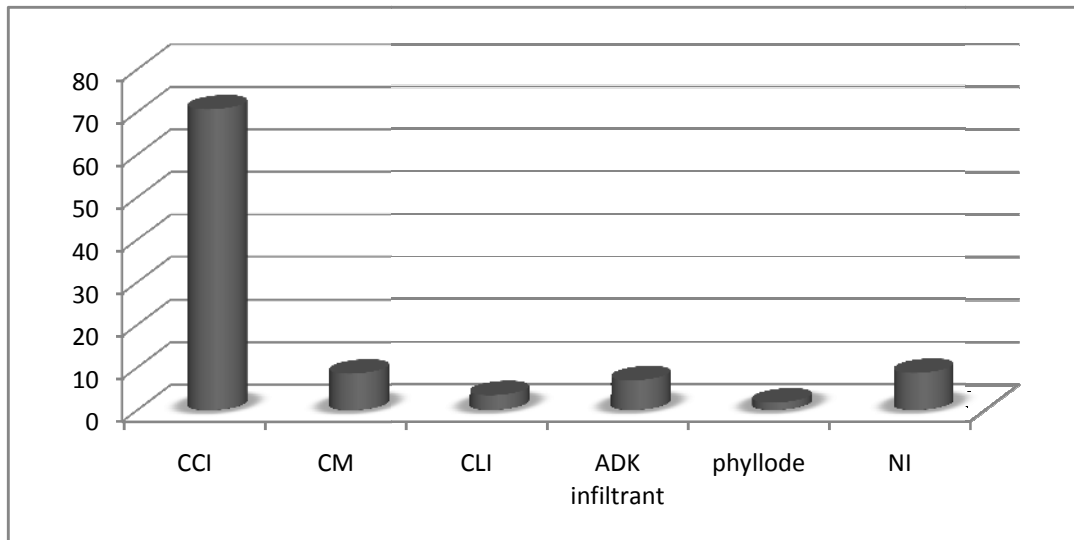


Figure 21 : répartition des patientes selon le résultat de l'histologie

Grade histologique :

Le grade II était le plus fréquent représentant chez 35 patientes (60,35%) des cas, le grade III (22,41%) puis le grade I (1,73%).

Tableau 9 : répartition des patientes selon le grade histologique

Grade histologique	Effectifs	Pourcentage%
Grade I SBR	1	1.73
Grade II SBR	35	60.35
Grade III SBR	13	22.41
non identifier	9	15.51
Total	58	100

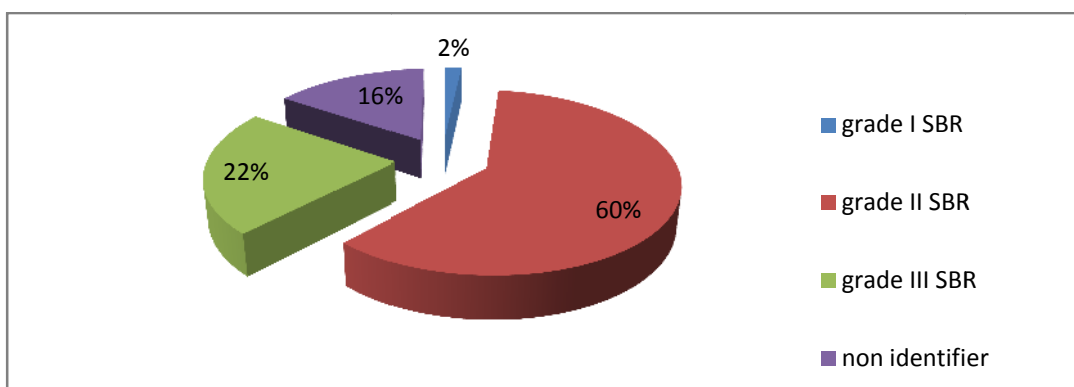


Figure 22: répartition des patientes selon le grade histologique

Récepteurs hormonaux :

Parmi les 58 cas, 50% avaient une surexpression des RH, 14 tumeurs ne les sur-exprimaient pas.

Tableau 10 : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

RH	Effectifs	Pourcentage %
RH (+)	29	50
RH (-)	14	24.14
Non identifier	15	25.86
Total	58	100

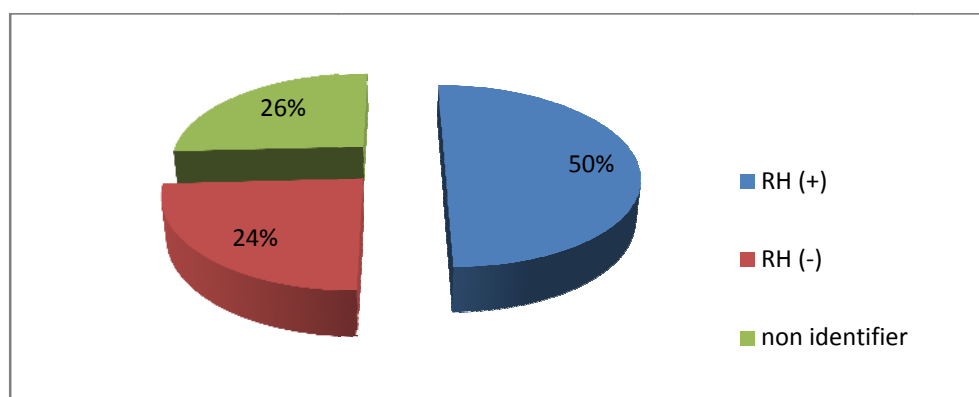


Figure 23: répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

Le statut HER2

On a observé la prédominance du statut HER2 négatif dans (53,45%). En revanche le score 3 qui représente le statut HER2 positif n'a été retrouvé que dans 17,24% des cas.

Tableau 11: répartition des patientes selon le statut HER2

HER2	Effectifs	Pourcentage%
Positif	10	17.24
Négatif	31	53.45
Non identifier	17	29.31
Total	58	100

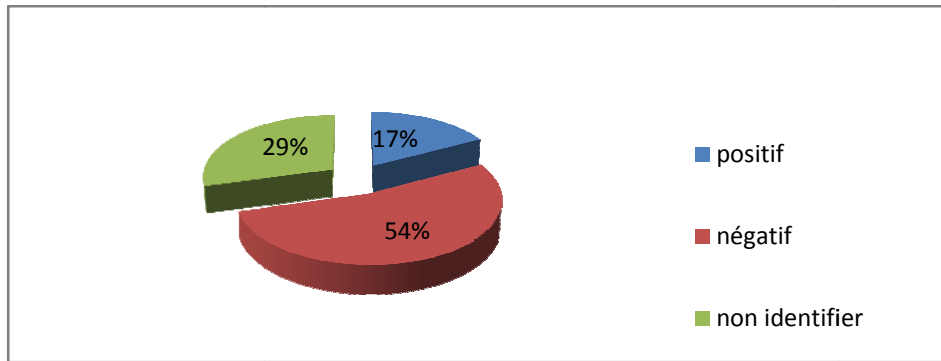


Figure 24 : répartition des patientes selon le statut HER2

Classification TNM :

Toutes nos patientes étaient métastatique (stade IV). Dans la majorité des cas, la taille de la tumeur était supérieure à 3cm. Le principal caractère prit en compte pour prédire l’agressivité et l’évolution d’un cancer est l’atteinte ganglionnaire locorégionale qui constitue le mode métastatique le plus fréquent, le stade N a été évalué chez seulement 12 patientes, il a été (N0) chez une patiente, (N1) chez 3 patientes, (N2) chez 6 patientes et (N3) chez 2 patientes. L’atteinte ganglionnaire n’a pas été précisée chez 46 patientes.

Tableau 12 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur

Taille de la tumeur	Carcinome in situ	T1 >2cm	T2 = 3cm	T3 >3cm	T4 >5cm	Non précise (Tx)
Effectifs	0	1	3	5	3	46
Pourcentage%	0	1.73	5.17	8.62	5.17	79.31

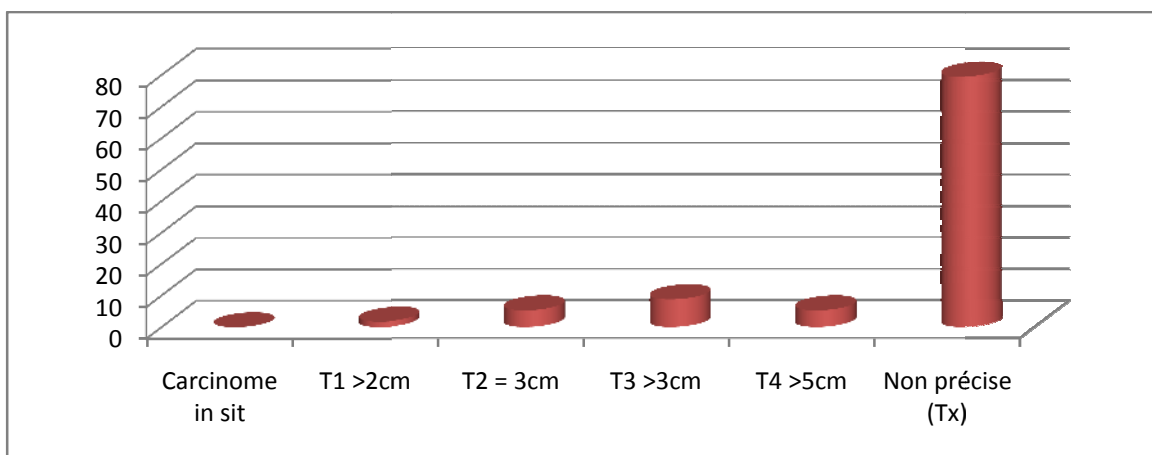


Figure 25 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur

Tableau 13 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

Atteinte ganglionnaire	N0	N1	N2	N3	Non précise (Nx)
Effectifs	1	3	6	2	46
Pourcentage%	1.73	5.17	10.34	3.45	79.31

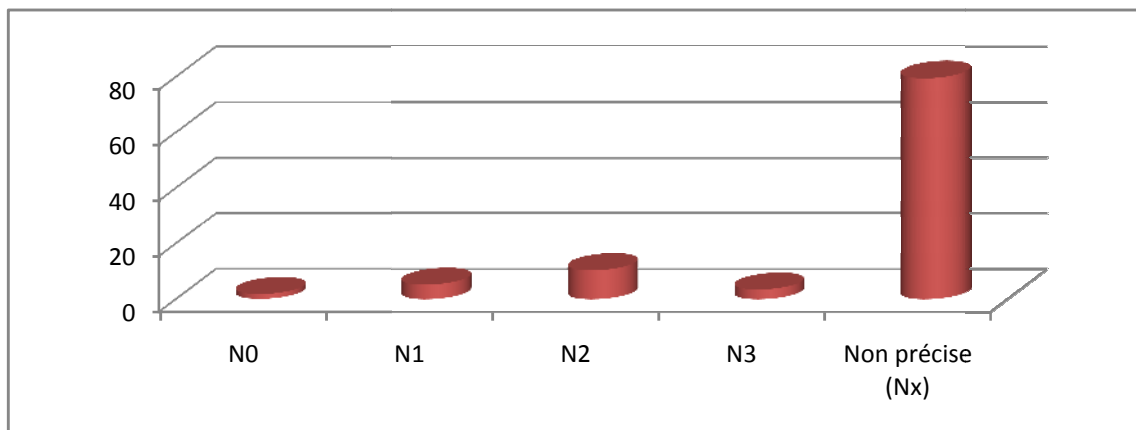


Figure 26 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

Tableau 14 : répartition des patientes selon les métastases

Métastase	M0	M1	Total
Effectifs	0	58	58
Total	0	100	100

Site métastatique :

Dans notre étude toutes les patientes avaient des métastases à distance, 30 patientes (51,73%) présentaient une localisation osseuse secondaire, 9 patientes (15,52%) avaient une métastase hépatique, 2 patientes (3,44%) avaient une métastase pulmonaire et 2 patientes (3,44%) avaient une métastase cérébrale.

Chez 15 patientes (25,87%) les métastases siégeaient sur deux ou même trois sites métastatiques dans 13,80% des cas les patientes présentaient des métastases osseuses et hépatiques, dans 6,90% des cas, elles avaient des métastases osseuses et pulmonaires, dans 1,73% des cas des métastases hépatiques et pulmonaires, et dans 3,44% des les patientes présentaient les trois métastases en même temps (osseuse, hépatique et pulmonaire)

Tableau 15 : répartition des patientes selon le site métastatique

Site	Os	Foie	Poumon	cerveau	Os+Foie	Os + poumon	Os + Foie+Poumon	Foie + Poumon
Effectifs	30	9	2	2	8	4	2	1
Pourcentage%	51,73	15,52	3,44	3,44	13,80	6,90	3,44	1,73

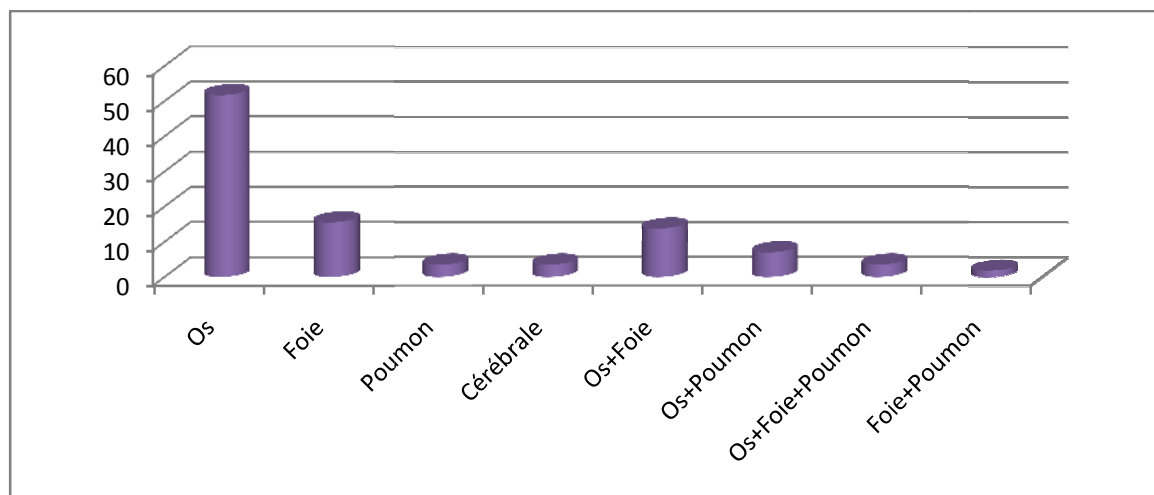


Figure 27 : répartition des patientes selon le site métastatique

I.3. Paramètres biologiques :

CA15-3 :

A) Taux plasmatique du marqueur biologique CA15-3 :

Le taux du marqueur tumoral CA15-3 :

Parmi les 58 patientes atteintes 8 n'ont pas bénéficié du dosage du CA 15-3 en pré-thérapeutique. Le taux plasmatique du CA 15-3 était élevé chez 26 patientes (44,83%), alors qu'il était normal dans 41,38% des cas. La valeur moyenne du CA 15-3 chez les patientes prélevées avant le traitement était de 83,29 UI/ml.

Tableau 16 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3

CA15-3	Effectifs	Pourcentage%
Elevé 30Ui/ml	26	44.83
Normale <30Ui/ml	24	41.38
Non identifier	8	13.79
Total	58	100

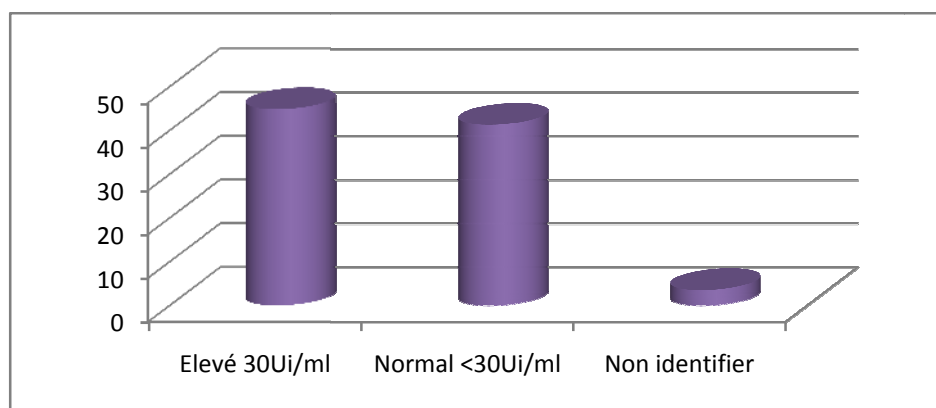


Figure 28 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3

B) Valeur moyenne du CA 15-3 selon le site métastatique, le nombre et l'association des métastases :

La valeur moyenne la plus élevée du CA15-3, selon le site métastatique isolé a été retrouvée dans les métastases osseuses (105,68 UI/ml). Nous avons noté que cette valeur moyenne était très élevée quand les métastases osseuses étaient associées à celles du foie (124,68 UI/ml).

Tableau 17 : valeur moyenne du CA15-3 selon le site métastatique, le nombre et l'association des métastases

Site métastatique	M+Multiple	M+Os	M+poumon	M+ foie	M Os+poumon	M+ Os+foie	M+ Poumon + foie
Valeur moyenne du CA15-3 (UI/ml)	96.55	105,68	52.26	73.27	60.04	124,68	85.55

Valeur de référence du CA 15-3 : 6,00 – 38,00 UI/ml

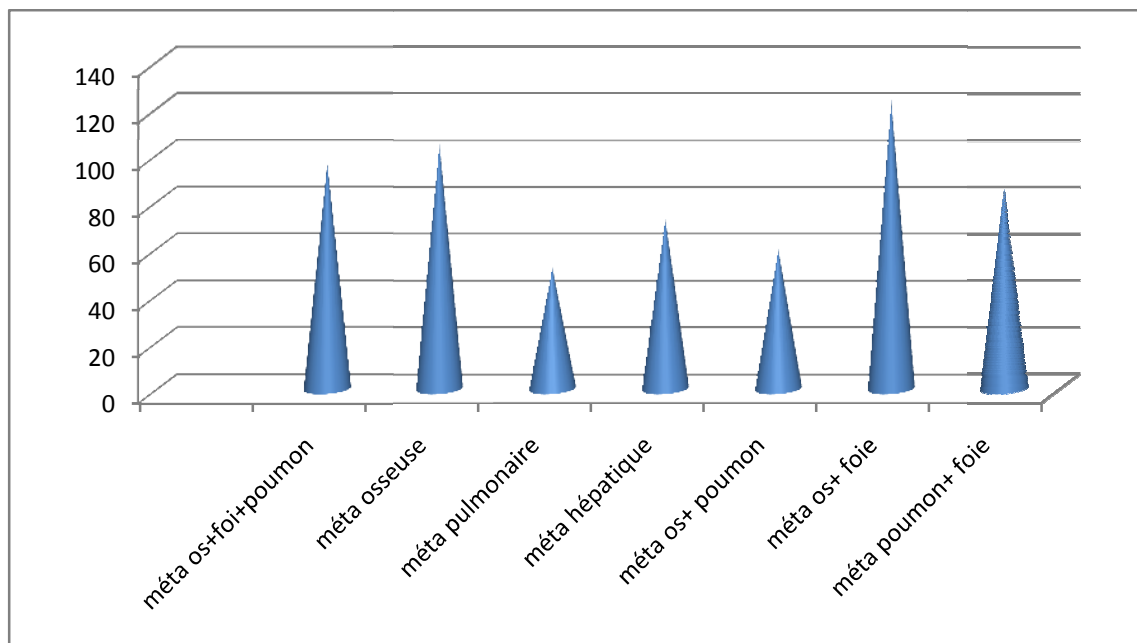


Figure 29 : valeur moyenne du CA15-3 selon le site métastatique,

Le nombre et l'association des métastases

Nous avons prélevé le sang total de 3 patientes (les autres valeurs du CA15-3 ont été étudiées sur les résultats obtenus au niveau des autres laboratoires de biochimie « étatiques et privés » qui ont effectué le dosage du CA 15-3 par la même technique que nous avons utilisé pour nos 3 prélèvements. Nous avons remarqué que le taux du CA 15-3 a été très élevé quand il s'agit des métastases osseuses (107UI/ml). Chez les deux autres patientes qui avaient des métastases pulmonaires et hépatiques le taux plasmatique du CA 15-3 était normal.

Tableau 18 : valeurs du CA 15-3 chez les 3 patientes prélevées au CHUC

patientes	Site métastatique	Taux du CA15-3
Patiente 1	pulmonaire	12,34Ui/ml
Patiente 2	hépatique	12,2Ui/ml
Patiente 3	osseuse	107Ui/ml

II. Discussion

II. 1. Etude des caractéristiques épidémiologique

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et en voie de développement, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge et sa fréquence est plus importante après la ménopause. **[Belkacémi et al. (2010)].**

Dans notre série d'étude, l'âge des malades varie de 20ans à 80ans. La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 51ans et 60ans.

L'étude de (Tahari Z et al) réalisée à Oran, a trouvé que le cancer du sein est plus fréquent entre 45 ans et 55 ans) dans 31% des cas cette fréquence est de 21% entre 55-65 ans. **[Tahari, Z et al. (2009)].**

Nos données se rapprochent des études données arabes. Au Liban, la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 52ans en 2004. En Jordanie, elle était de 53ans en 2005. Au Maroc, elle était de 51ans en 2009. Dans d'autres pays, le cancer du sein atteint des femmes plus jeunes, en Arabie Saoudite, à une moyenne d'âge de 47 ans en 2004, et en Egypte à 46 ans en 2001. **[Lakkis et al (2010)].**

En France, le taux reste faible avant l'âge de 30ans puis croît jusqu'à 75ans ou il atteint 250 pour 100000 femmes par an. L'âge moyen d'apparition du cancer est de l'ordre de 60 ans, sauf dans certaines villes, où l'incidence est particulièrement élevée chez les femmes jeunes. Aux Etats Unis, l'âge moyen est de 60 ans. **[Tardivon., Malhaire., (2009)-Espié et al.(2001)].**

Les femmes ménopausées de notre étude représentaient 37,94% des cas contre 46,55% des cas en pré-ménopause. Maalej M et al ont trouvé que la moitié de leurs patientes étaient ménopausées. **[Maalej, M et al. (1999)].**

L'âge moyen de la ménopause dans l'étude de Merviel P et al était de 50 ans. **[Merviel et al. (2011)].** Selon (Nkondjock A et al), les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque élevé de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3% pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes. **[Nkondjock, A et al. (2005)].**

Les antécédents personnels et/ou familiaux de cancer du sein sont des facteurs de risques très connus dans plusieurs études. [Smigal et al. (2006)-Yasmeen et al. (2010)-Tardivon., Malhaire.,(2009)-Espié et al.(2001)]. Dans notre série d'étude, la présence d'antécédents de parents porteurs d'un cancer du sein a été notée chez presque 11% des cas. Ce résultat se rapproche de celui de (Marpeau O et al). Cependant, d'après (Merviel P et al) la plus grande proportion de prédispositions génétiques (44,8%) a été enregistrée chez les femmes atteintes de cancer du sein canalaire invasif. Les deux tiers de leurs antécédents familiaux de cancer du sein étaient de premier degré (mère, sœur, fille). Selon les mêmes auteurs une étude épidémiologique a montré que le risque augmente de 80% lorsqu'il existe un antécédent au premier degré, de trois fois si deux antécédents du premier degré coexistent, et de quatre fois en cas de trois ou plus d'antécédents. [Merviel, P et al. (2011)].

II.2. Etude des caractéristiques cliniques

Dans notre étude, la localisation tumorale prédominait au niveau du sein gauche (50% vs 43,10%). La localisation au niveau du sein gauche a été décrite par d'autres auteurs comme (Diallo MS et al en 1996) qui ont remarqué une prédominance d'atteinte du sein gauche dans 56,32% des cas. [Diallo, MS et al. (1996)]. Abadie C et al ont retrouvé que la tumeur siégeait au niveau du sein gauche dans 53,8% des cas. [Abadie, C et al. (2002)]. Cependant à Ougadougou (Sano D et al) ont eu plus de localisation à droite (26 atteintes à droite /13 atteintes à gauche). [Sano, D et al. (1997)]. Selon (Diallo MS et al), la prédominance du cancer au niveau d'un sein par rapport à l'autre dépendrait des habitudes d'allaitement. [Diallo, MS et al. (1996)].

Dans notre série les deux seins ont été intéressés par la maladie dans 6,90% des cas. Ce faible pourcentage a été retrouvé dans certaines études. (Maalej M et al) en Tunisie ont enregistré 1,8% de cancers du sein bilatéraux. [Mallej, M et al. (1999)].

Pour la répartition des patientes ayant un cancer du sein métastatique selon le type histologique nous avons noté une nette prédominance du carcinome canalaire infiltrant. Ces données sont bien partagées avec ceux de (Bensouda Y et al) qui ont trouvé une fréquence de 83% du carcinome canalaire infiltrant.

Le carcinome canalaire infiltrant représentait 80% des cancers invasifs du sein dans l'étude de. Le carcinome lobulaire infiltrant représente environ 5 à 15% de tous les cancers du sein. Le carcinome papillaire est rare, sa fréquence est de moins de 2%. Le carcinome colloïde du sein représente approximativement 0,5 à 2% de l'ensemble des cancers du sein. Le

carcinome médullaire typique est une forme clinique particulière par sa rareté, moins de 5% de l'ensemble des cancers mammaires. [Tahari, Z et al. (2009)].

Selon le grade SBR, on a constaté que les tumeurs du grade II étaient majoritaires, ils représentaient 60,35% suivies par celles du grade III et du grade I. Ces résultats sont bien corrélés avec ceux du (Maalej M et al) qui ont noté la même prédominance. [Maleej, M et al. (1999)]. Cependant (Tahari Z et al) ont trouvé une prédominance du grade III suivi par le grade II puis le grade I. [Tahari, Z et al. (2009)].

Abbass F et al ont constaté à partir de leur études, que les proportions des grades SBR II et III sont élevées quelle que soit la tranche d'âge (56% et 29% respectivement) et que l'élévation de ces grades histologiques est corrélée, d'une part avec la taille tumorale (T2 et T3) et d'autre part avec la baisse d'expression des RE (récepteurs oestrogéniques). [Abbass, F et al. (2011)].

Les récepteurs hormonaux sont positifs (+) dans 50% des cas, et négatifs (-) dans 24,14% des cas. Les tumeurs RH+ sont moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH-). Ce statut des récepteurs hormonaux (RH+ ou RH-) est d'autant plus important qu'il conditionne à lui seul la possibilité de proposer ou non une hormonothérapie à la patiente. C'est uniquement lorsque les récepteurs sont présents (RH+) qu'une hormonothérapie est proposée.

La protéine HER2 est négative dans 53,45% des cas, et positive dans 17,24% des cas. Les tumeurs qui surexpriment HER2 ont tendance à être des tumeurs de haut grade de malignité plus susceptible de se propager que les tumeurs qui ne surexpriment pas HER2. Ces résultats concordent avec ceux de (Ginestier C et al) qui ont montré que pour une population de cancer du sein, 73,1% des patientes avaient un statut HER2 négatif. [Ginestier, C et al. (2007)]. Ce taux est également respecté dans plusieurs études, dont (Penault-LLorca F et al) et (Lamy PJ et al) ont trouvé respectivement un pourcentage de 76,4% et 75%. [Penault-LLorca, F et al. (2004)-Lamy, PJ et al. (2010)].

Dans notre étude nous avons noté également un pourcentage élevé des tumeurs classées en T3 qui représentaient 8,62% des cas, suivi par les tumeurs classées en T2 et T4 représentant 5,17%. Les tumeurs classées T1 représentaient 1,73% des cas. Le reste était non identifié dans 79,31% des cas.

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 12 patientes parmi 58. Les métastases ganglionnaires étaient classées en N2 chez la majorité des patientes (10,34%). l'envahissement ganglionnaire N1 est retrouvé chez 5,17% des cas. Le N0 et N3 ne représente que 1,73% et 3,45%.

Les métastases osseuses représentaient la localisation métastatique la plus fréquente dans 51,53% des cas, 15,52% avaient des métastases hépatiques alors que 3,44% présentaient les deux types de métastases pulmonaire et cérébrale. Ainsi, on a trouvé que 25,87% des patientes avaient deux ou même trois types de métastases en même temps (osseuse, pulmonaire et hépatique)

II.3. Etude des paramètres biologiques

La valeur sérique du CA 15-3 est généralement corrélée au stade de la maladie cancéreuse du sein. Plus le stade est avancé, plus la concentration du CA 15-3 est élevée. [**La Lande, B et al. (2002)**]. Environ deux tiers des patientes, avec une première évolution métastatique, ont une élévation du CA 15-3. Le délai d'élévation du CA 15-3 et la détection clinique et radiologique de la métastase varie de trois mois à plus d'un an. Dans notre série nous avons remarqué que l'élévation du taux plasmatique du CA15-3 varie selon le site métastatique et le nombre de métastases ainsi que leur association. La valeur moyenne la plus élevée du CA15-3 a été objectivée respectivement dans les localisations osseuses, hépatiques puis pulmonaires. Ce taux moyen a été d'autant plus élevé que les localisations osseuses étaient associées aux localisations hépatiques.

L'élévation du taux plasmatique du CA 15-3 varie significativement selon la localisation métastatique. Le CA 15-3 a une sensibilité élevée dans les localisations osseuses (68 à 81 % de valeurs supérieures aux valeurs usuelles), hépatiques (75 %) et pulmonaires (50 à 70 %). [**Blijlevens, NM et al. (1995)**]. Il a une sensibilité médiocre en cas de rechute locorégionale isolée (environ 20 % des patientes ont une élévation du CA 15-3. Le principal intérêt du CA 15-3 en phase métastatique déclarée est d'aider à l'évaluation thérapeutique. Certaines études ont corrélé l'évolution du CA 15-3 durant le traitement des métastases à l'efficacité de ce dernier. On admet généralement un seuil d'augmentation de 25 % du CA 15-3 pour prédire une progression de la maladie. [**Blijlevens, NM et al. (1995)**]-**Schuurman, JJ et al. (1996)**-**Antoine, E et al. (1994)**-**Willsher, PC et al. (1995)**].

Environ deux tiers des patientes ont une diminution du CA 15–3 en cas de réponse thérapeutique, trois quarts ont des valeurs de CA 15–3 stables en cas de maladie stable et environ 80 % ont une élévation du CA 15–3 en présence d'une progression de la maladie. **[Antoine, E,et al. (1994)-Willsher, PC et al. (1995)].**

Des valeurs préthérapeutiques de CA 15–3 très élevées (cinq à dix fois la normale), peuvent suggérer un stade avancé de la maladie, voire une maladie métastatique d'emblée. **[Giai, M et al. (1996)]**

Conclusion

En pratique, le dosage plasmatique du marqueur tumoral CA15-3, qui est le principal marqueur circulant n'est pas recommandé pour le dépistage des cancers mammaires dans la population générale ni pour une utilisation diagnostique en cas d'anomalie mammaire. Son intérêt est actuellement limité au diagnostic de métastases et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en cas de maladie générale en association avec les éléments cliniques et paracliniques. Cependant vu que l'augmentation du taux plasmatique du CA15-3 peut précéder de 3 mois à 24 mois l'apparition clinique et radiologique des métastases, son dosage permet de détecter précocement une rechute à distance qui conduit à une prise en charge thérapeutique précoce et une amélioration de la survie des patientes.

La surveillance biologique individuelle doit être assurée par un seul laboratoire et une seule technique. L'interprétation du taux du marqueur doit tenir compte de son profil évolutif et du contexte clinique ou radiologique. La création de programme de dépistage du cancer du sein en Algérie reste insuffisante et doit être mieux prise en charge afin d'augmenter la survie des patientes.

Cependant, il est souhaitable d'encourager et de soutenir les femmes à faire un dépistage précoce, à avoir une alimentation équilibrée, une activité physique et les aider à perdre du poids en cas d'excès et ceci dans le cadre d'une promotion globale de la santé.

Annexes

Annexe 1 : Fiche de renseignement

I- Identification : ND : OM _____/_____/

-Nom:

-Prénom

-Adresse:

.Origine: 1-Urbaine 2- Rurale

-Age: *I* ___ *I* ans

- Catégorie professionnelle:

1-Femme au foyer 2- Ouvrière 3- Cadre moyen 4-Cadre sup

-Profession actuelle

- Niveau d'instruction:

1 –Analphabète 2- Primaire 3- Moyen ou secondaire 4-Supérieur

- Statut matrimonial:

1-Célibataire 2-Mariée 3-Divorcée 4-Veuve

II- Antécédents personnels

1- Médico-chirurgicaux Oui Non

a) Diabète

b) Aff. Cardio-vasculaires

c) Cancer du sein traité

2- Gynéco-obstétriques:

Nombre de grossesse

Age-Ménarche I__ I ans

Age au premier mariage I__ I ans

Age à la première grossesse I__ I ans

Activité génitale AG+ AG-

Contraception : Orale Oui Non

DIU Oui Non

Allaitement (durée) : semaine mois ans

3- Antécédents familiaux:

- Cancers gynécologiques familiaux

Type de cancer

Lien de parenté

- Autres cancers familiaux

Type de cancer

Lien de parenté

III- Clinique

* Signes cliniques:

1-Circonstances de découverte : fortuite par la patiente

Symptomatique : 1- nodule 2 - mastodynie

Gynécologue

3- Délai de diagnostic : (entre 1^{er} symptôme et diagnostic)

4- Traitement antérieur: Oui Non

5- Délai du traitement / métastase _____ / _____ /

6- Type de traitement antérieur Chimiothérapie Chirurgie Radiothérapie

Siège de la tumeur primitive : Sein gauche Sein droit les 2 seins

Métastases

Type : Poumon Os Foie cerveau autres (préciser):

Nombre de métastases Unique Multiples

VI- Anapathologies

- Sein

Cytologie mammaire: Oui Non

Biopsie Oui Non

Conclusion.....
.....

Dosage CA 15-3:

Date de prélèvement : ____/____/____/

Technique :

Valeur Normale :

Résultats :

Annexe 2 : Consentement éclairé

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE CONSTANTINE 1

Faculté des Sciences Médicales
Département de Médecine
Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Vous êtes invité à participer à une étude scientifique observationnelle. Cela signifie que le traitement que l'on vous a proposé a été prescrit de manière habituelle, conformément aux conditions de bonne pratique médicale et indépendamment de votre éventuelle participation à cette étude.

Nous vous demandons simplement de pouvoir collecter des données dans votre dossier, comme (votre âge, poids, taille, antécédents personnels et familiaux...) ainsi que les données médicales (résultats d'analyses sanguines, résultats des examens cliniques radiologiques), de façon à pouvoir les cumuler avec celles d'autres patients qui bénéficient du même traitement et les traiter statistiquement à des fins de recherche.

Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne vous sera proposée.

CONSENTEMENT ECLAIRE

Je, soussigné(e), Nom.....Prénom.....

Après avoir pris connaissance du formulaire. J'accepte librement et volontairement de participer au travail scientifique intitulé: **Corrélation entre le site métastatique et le taux du marqueur tumoral CA15-3 dans le cancer du sein métastatique.** Qui m'a été proposée par le Docteur :du service.....du CHU de Constantine.....

Patient

Médecin

Annexe 3 : Principe du test

IMMULITE/ IMMULITE 2000 CA15-3 est un dosage immuno-métrique chimilunescence enzymatique en phase solide

Cycle d'incubation : 1x60minutes

Annexe 4 :

COTATION OMS = INDEX D'EVALUATION DE L'ETAT CENERAL

0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans restriction.

1 : Activité physique diminuée, mais malade ambulatoire et capable de travailler.

2 : Ambulatoire, capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, alité moins de 50% des heures de veille.

3 : Capable seulement de quelques activités, alité ou au fauteuil de 50 à 99% des heures de veille.

Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

Annexe 5 : Interprétation de l'IMC

IMC (Kg .m⁻²)	Interprétation
Moins de 16,5	Dénutrition ou famine
16,5 à 18,5	Maigreur
18,5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère
Plus de 40	Obésité morbide ou massive

Selon la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) : **IMC=masse / taille²**

Annexe 6 : types de chimiothérapie

1/ chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néoadjuvante (utilisée avant le traitement chirurgical) est indiquée pour les cancers du sein avancés, non accessibles à un traitement conservateur ainsi que pour les formes inflammatoires T4d pour les tumeurs de 3 à 7 cm, elle permet une réduction tumorale qui peut rendre possible un traitement conservateur. Les taux de réponse sont plus importants pour les tumeurs RH- ou de grade élevé, à l'opposé les tumeurs RH+ et les carcinomes lobulaires semblent moins chimiosensibles et peuvent éventuellement relever d'une hormonothérapie première.

2 / chimiothérapie adjuvante :

Initiée dans les quatre à six semaines suivant la chirurgie, la chimiothérapie est pour objectif de détruire les micro-métastases, de diminuer le risque de récurrence et de décès et d'augmenter la survie globale.

Références Bibliographiques

Abadie,C., Aminot,I., et al . (2002).Cancer du sein. Situation épidémiologique en Aquitaine, en 1999 Revue Médicale de l'Assurance Maladie;33(3): 173-81

Abbass,F., Bennis,S., et al. (2011). Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc). Eastern Mediterranean Health Journal;17(12): 930-6

Ahren,K., Derbux,J., (1979). Histologie et cytophysiologie de la glande mammaire ; In :

Alexieva-Figusch, J., Van Putten,WL., Blankenstein, MA., Blonk-Van Der Wijst, J., Klijn, JG., (1988). The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterin receptors, and site of relapse in primary breast cancer. Cancer; 61 (4): 758-68.

Amat,S., Penault-Llorca,F., Cure,H., Le Bouedec,G., Achard,JL., Van,P., (2002). Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading : a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. Int J Oncol :791-796

Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), (1997). Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. Recommandations et références médicales.

Anaes. (1998) ., FNCLCC. (1996) ., FNCLCC. (2001). Basuyau., et al. (2000), Basuyau., et al. (2003) ., ASCO. (1996) ., ASCO. (1998)

Anaes. (1998). Le cancer du sein : recommandations pour la pratique clinique.

Anonyme., (1998). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet; 351 (9114): 1451-67.

Antoine, E., Kayitalire, L., Spielmann, M. (1994). CA 15-3 and breast cancer. Rev Med Interne;15:650–62.

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

Arao,A., Derbux,J., (1979).Anatomie de la glande mammaire ; In : Histopathologie du sein.Masson; 13-19.

ASCO (American society of clinical oncology). (2000-2001). Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol;19:1865–78. Erratum in: J Clin Oncol;19(21):4185– 8, J Clin Oncol.(2002);20:2213.

ASCO (American society of clinical oncology). (1996). Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol;14:2843–77.

ASCO (American society of clinical oncology).(1997). Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol (1998);16:793–5.

ASCO (American society of clinical oncology).(2007). Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*;25:5287–312.

ASCO. (2002) ., ASCO. (2007) ., EGTM. (1999) ., Molina., et al. (2005) ., Pestalozzi., et al. (2005)., Pestalozzi., et al.(2008)., Kataja .,et al. (2005) et Sturgeon., et al. (2008).

Balynsky, B.I., (1979). Embryologie du sein ; In : Histopathologie du sein. Masson; 10.12

Barchielli, A., Paci, E., Giorgi, D., (1999). Recent trends of in situ carcinoma of the breast

Baruch,A., Hartmann,M., Zrihan-Licht,S., et al. (1997).preferential expression of novel MUC1 tumor antigen isoforms in human epithelial tumors and their tumor-potentiating function. *Int J Cancer* 71 :741-9

Basuyau, JP., Blanc-Vincent, MP., Bidart, JM., Daver ,A., Deneux, L., Eche, N ., et al.(2000). Standards, Options et recommandations (SOR) : marqueurs tumo- raux sériques du cancer du sein. *Bull Cancer*;87:723–37.

Basuyau, JP., Blanc-Vincent, MP., Bidart, JM., Daver, A., Deneux ,L., Eche, N., et al. (2000). Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the use of serum tumour markers in breast cancer.

Basuyau, JP., Brunelle, P., Charrot ,P., Chevalier, B., delapierre, F., Graic ,Y et al.(1993). CA 15-3 and early diagnosis of recurrence in breast cancer. *Bull cancer*;80:213–8.

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

Bensouda,Y., André,F., et al.(2009). Prévalence de l'élévation du CA15-3 lors de la rechute métastatique des cancers du sein : corrélation avec l'expression des récepteurs hormonaux et de Her2. *Bull Cancer*;96(10): 923-8

Berrino., (2004). Risk factor for breast cancer. *EJC*, 2(3) :155 *Biologie Humaine, Cytogénétique, Régulation, Reproduction. CEC Collégial et*

Bishop,HM., Blamer, RW., (1997). A suggested classification of breast pain. *Poste Prad Med J*, 55(5) 59-60

Blijlevens, NM., Oosterhuis, WP., Oosten, HR., Mulder, NH., (1995). Clinical value of TPS, CEA and CA 15.3 in breast cancer patients. *Anticancer Res*;15(6B):2711–6.

Blijlevens, NM., Oosterhuis,WP., Oosten, HR., Mulder, NH.(1995). Clinical value of TPS, CEA and CA 15-3 in breast cancer patients. *Anticancer Res*;15:2711–6.

Boccaro, C., basuyau, JP., Brunelle, P., Bastit, P., Berry, M., Chevrier, A., et al. (1998). Apport du CA 15-3 en cancérologie mammaire. *Immunoanal Biol Spec*;13:19–25.

Bonfrer, JM. (1990). Working group on tumormarker criteria (WGTMC). *Tumour Biol*;11:287–8.

Boutet, G., (2008). La densité mammaire : un facteur établi de risque de cancer du sein ?
Journal de radiologie; 89 : 1140-1150.

Boutet, G., (2012). Le sein inflammatoire : examen clinique, orientations étiologiques.
Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle

Cabbarot ,E.,(2000).Histoire naturelle des cancers du sein. Elsevier SAS ;865-10

Chang, J., Clark ,GM., Allred, DC., Mohsin, S., Chamness, G., Elledge, R.,(2003).
Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of
the primary tumor. Cancer; 97 (3): 545-53.

Chourin ,S., Georgescu, D., Gray, C., Guillemet, C., Loeb, A., Veyret, C et al.(2009).
Value of CA 15-3 determination in the initial management of breast cancer patients. Ann
Oncol;20:962-4.

Cianfrocca, M., Goldstein, LJ., (2004). Prognostic and predictive factors in early-stage
breast cancer. Oncologist; 9(6): 606-16.

Clark, GM., Sledge, GW., Jr, Osborne, CK., McGuire, WL., (1987). Survival from first
recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. J Clin
Oncol; 5 (1): 55-61.

**Colozza, M., de Azambuja ,E., Personeni, N., Lebrun, F., Piccart, MJ., Cardoso, F.,
(2007).** Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer.
Oncologist; 12 (12): 253-70.

Costes,V., et al. (2005).Histoire naturelle du cancer. Chapitre 9; 1-21

**Coveney ,EC., Geraghty ,JG., Sherry, F., McDermotte, EW., Fennelly, JJ., O'Higgins,
NJ et al.(1995).** The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. Int J
Biol Markers;10:35-41.

De La Lande, B., Hacene, K., Floiras, JL., Alatrakchi, N., Pichon, MF., (2002).
Prognostic value of CA 15.3 kinetics for metastatic breast cancer. Int J Biol Markers
;17(4):231-8.

Deprés-Brummer, P., Itzhaki, M., Bakker ,PJ., Hoek, FJ., Veenhof ,KH. (1995). de Wit
R. The usefulness of CA 15.3, mucin-like carcinoma-associated antigen and
carcinoembryonic antigen in determining the clinical course in patients with metastatic breast
cancer. J Cancer Res Clin Oncol;121:419-22.

Diallo,MS., et al. (1996).Les tumeurs du sein: épidémiologie, Clinique, anatomie
pathologique et prognostic. Médecine d'Afrique Noire;43(5):298-301

Dnistrian, AM., Schwartz,MK., Greenberg, EJ., Smith, CA., Schwartz DC.(1991). CA
15-3 and carcinoembryonic antigen in the clinical evaluation of breast cancer. Clin Chim
Acta;200:81-93.

Duffy ,MJ., Duggan, C., Keane, R., Hill, AD., McDermott, E., Crown, J et al.(2004). High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. Clin Chem;50(3):559–63 [Erratum in: Clin Chem;50:1111].

Duffy, MJ., Shering, S., Sherry, F., McDermott, E., O’Higgins, N. (2000). CA 15-3 a prognostic marker in breast cancer. Int J Biol Markers;15 330–3.

Ebeling, FC., Schmitt ,UM., Untch,M., Nagel ,D., Fateh-Moghadam,A., Stieber, P., et al.(1999). Tumour markers CEA and CA 15-3 as Prognostic factors in breast cancer~univariate and multivariate analysis. Anticancer Res;19 2545–50.

Ecceles,SA., (2001).The role of c-erbB-2 in breast cancer progression and metastasis. J Mammary Gland Biol Neoplasia ;6 : 393-406

EGTM (European group on tumor markers). (1999). Tumour markers in breast cancer – EGTM recommendations. Anticancer Res;19:2803–5.

Ellis,IO., Galea,M., Broughton,N., Locker,A., Blamey,RW., Elston,CW., (1992). Pathological prognostic factors in breast cancer. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology, 20(6) :479-489

Erg M., Nielsen, D., Osterlind, K., Skovsgaard, T., Dombernowsky, P., (2001). Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin-based chemotherapy. Ann Oncol; 12 (1): 81-7.

Espié,M., Gorins,A ., (2007). Le sein, du normal au pathologique : état de l’art. 3 éd. Paris : ESKA

Espié,M., Gorins,A.,(2001). Le sein : du normal au pathologique: état de l’art. Editions ESKA, Paris

FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer). (1996). Standards, Options et recommandations. Volume 3. Cancers du sein non métastatiques. Arnette Blackwell.

FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer). (2001). Standards, Options et recommandations. Cancers du sein infiltrants non métastatiques (2ème édition mise à jour). Editions John Libbey Eurotext.

Geraghty, JG., Coveney, EC., Sherry, F., O’Higgins, NJ., DuffyMJ.(1992). CA 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma. Cancer;70:2831–4.

Giai, M., Roagna, R., Ponzone, R., Biglia, N., Sgro, L., Perona, M., et al. (1996). TPS and CA 15.3 serum values as a guide for treating and monitoring breast cancer patients. Anticancer Res;16(2):875–81.

Ginestier,C.,Adélaide,J., et al. (2007).HER2 phosphorylation of Breast cancer cell lines. Oncogene;26(50) : 7163-9

Goldhirsch ,A., Wood, WC., Senn, HJ., Glick, JH., Gelber, RD., (1995). Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 87 (19): 1441-5

Goumont,P., Bremond, A., Dilhuydy, M.H.(1993). Le sein « Son Image ». Vigot; 103-150.

Haller, M., (1973). Variation morphologique et volumétrique du sein. Thèse (Pr. C. Gros), Strasbourg

Hammouda,D., Ait Hamadouche,N., Afiane,M., BouhadeF,A.(2002). Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers INSP.héréditaires du cancer du sein liées a BRCA1et BRCA2, sont elles sensibles?

Heudel, P., (2012). Département d'oncologie médicale Centre Léon Bérard Lyon (69).

Higginson,J., Muir,CS., Munoz,N., (1992). Human cancer : epidemiology and environmental causes. Cambridge University Press, Cambridge Monographs on Cancer Research

Hilkens., et al. (1984). Histopathologie du Sein. Masson : 21-29.

Jäger, W., Lang, W. (1993). Erlangen tumor marker study on breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;85 [49/1-2].

Kallioniemi,OP., Oska,H., Aaran,RK., (1988).CA15-3 assay in the diagnostic and follow-up of breast cancer. *Br J Cancer* 58 :213-5

Kataja, VV., Colleoni, M., Bergh, J. (2005). ESMO guidelines task force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Onco*;16:i10–2.

Kovner ,F., Merimsky, O., Hareuveni, M.,Wigler, N., Chaitchik, S.(1994). Treatment of disease-negative but mucin-like carcinoma associated antigen positive breast cancer patients with tamoxifen: preliminary results of a prospective controlled randomized trial. *Cancer Chemothr Pharmacol*;35:80–3.

Kramer, JA., Curran, D., Piccart, M., de Haes, JC., Bruning ,P., Klijn, J., et al. (2000). Identification and interpretation of clinical and quality of life prognostic factors for survival and response to treatment in first-line chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer*; 36 (12): 1498-506.

Kufe., et al. (1984). Breast cancer in Lebanon: Incidence and comparison to regional and Western countries, *Cancer Epidemiology*, 34:221-225

Kumpulainen, EJ., Kesikuru, RJ., Johansson, RT. (2002). Serum tumor marker CA 15.3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*;76: 95–102.

Lakkis,NA., Adib,SM., Mona,H., Musharafieh,GN.,(2010). Breast cancer in Lebanon: Incidence and comparison to regional and Western countries, *Cancer Epidemiology*, 34:221-225

Lippmon, ME., (1998). Breast cancer. *Harrison 's Principle of Internal Medicine*, 180-185

Maalej,M.,Frikha,H.,et al. (1999).Le cancer du sein en Tunisie: Etude Clinique et épidémiologique *Bulletin du Cancer*;86(3) 302-6 mammographic screening in the Florence area, Italy. *Cancer cause and control*;10:313-7.

Marpeau,O., Ancel,PY.,et al.(2008). Cancers du sein bilatéraux synchrones: facteurs de risque, diagnostic, histology, traitement, *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* ;36:35-44

Martín, A., Corte, MD., Alvarez, AM., Rodriguez, JC., Andicoechea, A., Bongera, M et al. (2006).Prognostic value of preoperative serum CA 15.3 levels in breast cancer. *Anticancer Res*;26:3965–71.

Martoni, A ., Zamagni, C., Bellanova, B., Zanichelli, L ., Vecchi F., Cacciari, N et al. (1995). CEA, MCA, CA 15. 3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer: a prospective comparative study. *Eur J Cancer*;31:1615–21.

Mathelin,C., Gairard,B., Hoehl,C., Riedinger,JM. (1999). Souce: XXV ème Colloque National des biologistes des hôpitaux Colmar 4 au 8 octobre. (Strasbourg) et 9ème Congrès international sur les traitements anticancéreux, (Dijon)

Maudelonde,T., Boulle,M.,et al. Le phénotype biologique du potentiel métastatique des cancers du sein

McLaughlin, R., McGrath ,J., Grimes, H., Given, HF.(2000). The prognostic value of the tumor marker CA 15-3 at initial diagnosis of patients with breast cancer. *Int J Biol Markers*;15:340–2.

Merimsky, O., Kovner, F., Inbar, M., Hareuveni, M., Rosenboim, Y., Chaitchik, S. (1997). Tamoxifen for disease-negative but mucin-like carcinoma associated antigen positive breast cancer patients. *Oncol Rep*;4:843–7.

Merviel,P.,Jouvance,O., et al. (2011).Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*;39:486-90

Milerom,M., Martin, P.M. (1980). Récepteurs Hormonaux en Pathologie Mammaire. *Medsci*; 3- 10.

Miller, KD., Sledge, GW, Jr., (1999). The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*; 13 (2): 415-34.

Molina, R., Barak, V., van Dalen, A., Duffy, MJ., Einarsson, R., Gion ,M., et al.(2005). Tumor markers in breast cancer. *Tumour Biol*;26:281–93.

Muller, V., Witzel, I., Luck, HJ., Kohler, G., von Minckwitz, G., Mobus, V., et al. (2004). Prognostic and predictive impact of the HER-2/ neu extracellular domain (ECD) in the serum of patients treated with chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 86 (1): 9-18

Nicolini, A., Anselmi, L., Michelassi, C., Carpi, A. (1997). Prolonged survival by “early” salvage treatment of breast cancer patients: a retrospective 6-year study. *Br J cancer*; 76:1106–11.

Nkondjock, A., Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *Médecine science* ; 21 : 175-80

O’Dwyler, P.J., Duffy, M.J., O’Sullivan, F., McDermotte, E., Losty, P., O’Higgins, N.J. (1990). CEA and CA 15-3 in primary and recurrent breast cancer. *World J surg*; 14:562–5. oestrogènes ?. *Bull Cancer* ; 91 : 583-91.

Organisation mondiale de la santé (OMS) décembre 2012

Park, B.W., Oh, J.W., Kim, J.H., Park, S.H., Kim, K.S., Kim, J.H et al. (2008). Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol*; 19:675–81.

Penault, L., Llorca, F., Cayre, A., (2004). Actualité des tests HER2 dans le cancer du sein. *Bull cancer* ; 91(special):S211-5

Pestalozzi, B., Castiglione, M. (2008). ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 19:ii7–10.

Pestalozzi, B.C., Luporsi-Gely, E., Jost, L.M., Bergh, J. (2005). ESMO (European society for medical oncology). Minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol*; 16:i7–9.

Pichon, (1998). Des avancées du côté du CA15-3 et du CA125 *Immunoanal Biol Spec* 13 : 116-7

Pichon, M.F., Moulin, G., Pallud, C., Pecking, A., Floiras, J.L. (2000). Serum bFGF and CA 15-3 in the monitoring of breast cancer patients. *Anticancer Res*; 20:1189–94.

Pichon, M.F., Pecking, A., Floiras, J.L., Fulla, Y., Riedinger, J.M., Basuyau, J.P et al. (2007). Afssaps Saint-Denis, rapport de contrôle du marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de MUC-1/CA 15-3. sante.gouv.fr/htm/10/dm/sdm/rapport_controlé_dmdiv_muc.pdf.

Pierga, J.Y., Robain, M., Jouve, M., Asselain, B., Dieras, V., Beuzeboc, P., et al. (2001). Response to chemotherapy is a major parameter-influencing long-term survival of metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*; 12 (2): 231-7, 2001.

Puddu, M., Tafforeau, J., (2005). Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49ans, Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d’une

politique de santé en Belgique. Centre de recherche opérationnelle en santé publique, ministère de la communauté française, IPH /EPI Reports Nr. 001

Pujol,P., Tis,,P., Noruzinia M., Stoppa Lyonnet, D., Maudelond ,T., (2004). Les formes Rack, B., Janni, W., Gerber, B., Strobl ,B., Schindlbeck, C., Klanner, E., et al.(2003). Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast Cancer Res Treat*; 82 (2): 83-92.

Regimbald,LH., Pilarski,LM., Longenecker,BM.,et al. (1996). The breast mucin MUC1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule1 breast cancer. *Cancer Res* 56 :4244-9

Ren., Agata,N., Chen,D., et al. (2004).Human MUC1 carcinoma-associated protein confers resistance to genotoxic anticancer agents. *Cancer Cell* 5 : 163-75

Riedinger, JM., Gauchez, AS.,(2002).Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique* ;26(1) :22-30

Riedinger, JM.,(2010).Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et la CA15-3 ? *Médecine nucléaire* ;(34) :44-51

Rochefort,H., Rouessé,J., (2008).Cancers du sein :incidence et prévention. *Bull Acad Natle Méd* ;192(1) :161-80

Ross, JS., Fletcher, JA., (1998). The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells*; 16 (6): 413-28

Sano,D ,Dao,B., et al. (1997).Cancer du sein en milieu Africain. A propos de 5 cas observe au centre hospital-universitaire de Ouagadougou (Bourkina Faso). *Bulletin du cancer*;84(2): 175-7

Schuurman, JJ., Bong ,SB., Einarsson, R.(1996). Determination of serum tumor markers TPS and CA 15-3 during monitoring of treatment in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res*;16:2169–72.

Shering, SG., Sherry, F., McDermott, EW., O'Higgins, NJ., Duffy, MJ.(1998). Pre-operative CA 15-3 concentrations predict outcome of patients with breas carcinoma. *Cancer*;83:2521–7.

Slamon, DJ., Godolphin, W., Jones, LA., Holt, JA., Wong, SG., Keith ,DE., et al.(1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*; 244 (4905): 707-12.

Smigal,C., Jamel,A., Ward,E., Cokkinides,V., Smith,R., (2006). Howe, Trends in breast cancer by race and ethnicity. *Cancer J Clin*,56:168-183

Sounlé ., (2008). Cancer du sein au Mali : Anatomie clinique et suivi. Thèse de doctorat en médecine. Bamako : Université de Bamako, 126p

Sturgeon, CM., Duffy ,MJ., Stenman, UH., Lilja, H., Brünner, N., Chan, DW et al.(2008). National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*;54:e11–79.

Tahari,Z.,Medjdoub,A., et al. (2009).Etude histopathologique des cancers mammaires dans l'ouest algérien : à propos de 81cas. *Afr. Cancer* ;1:196-9

Tardivon,A., Malhaire,C., (2009). Register des cancers de Rabat, incidence des cancers à Rabat année 2005

Tavassoli,FA., Devilee,P.,(2002). Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs, WHO Classification of Tumors, IARC Press

Tham, YL., Sexton, K., Kramer, R., Hilsenbeck, S., Elledge, R., (2006). Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer*; 107 (4): 696-704

Tortora,G.J., Grabowski, S., Beauthier, J.P.,(1995). Le Cycle Reproducteur de La Femme.Universitaire; 310-361

Venturini ,M., Bruzzi ,P., Del Mastro, L., Garrone, O., Bertelli, G., Guelfi, M., et al.(1996). Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epidoxorubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*; 14 (3): 764-73

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 (1): 38-49.

Willsher, PC., Beaver, J., Blamey, RW., Robertson, JF.(1995-1996). Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast cancer patients: comparison with CA 15.3 and CEA. *Anticancer Res* ;15:1609–11.;37:209–16. in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*;36:41–8.

Willsher, PC., Beaver, J., Blamey, RW., Robertson, JF., (1995). Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast cancer patients: comparison with CA 15.3 and CEA. *Anticancer Res*;15(4): 1609–11.

Yasmeen,F., Hyndman,RH., Erbas,B., (2010). Forecasting age-related changes in breast cancer mortality among white and black US women: A functional data approach. *Cancer Epidemiology*, 34:542-549

Yoshida,K., et al. (2004).Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair,transcription and cell cycle in response to DNA damage *Cancer Sci* ;95(11) :866-71

Résumé

Le cancer du sein métastatique reste une maladie incurable dans la majorité des cas. Les progrès thérapeutiques actuels, ont certes augmenté la survie de ces patientes, mais avec une faible augmentation de la proportion de longues survivantes. La détection des métastases à un stade infra-clinique et infra-radiologique permettra une prise en charge thérapeutique précoce qui peut améliorer la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Les marqueurs protéiques circulants sont des molécules sécrétées ou libérées par les cellules tumorales ou par leur environnement et plus ou moins spécifiques de celles-ci. Le CA15-3 est le principal marqueur tumoral dans la détection précoce des métastases du cancer du sein. L'objectif de notre travail était rechercher une corrélation entre le taux plasmatique du CA15-3 et les différents sites métastatiques, leurs caractère unique ou multiple ainsi que leur association. Nous avons également étudié les caractéristiques épidémiologiques, histopathologiques et cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatiques prises en charge au service d'oncologie médicale du CHU de Constantine.

Patientes et méthodes.

Le sang périphérique de 3 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique a été prélevé, au service d'oncologie médicale du CHU de Constantine, pour un dosage du CA15-3 avant de commencer leurs traitements. Le dosage du CA15-3 a été effectué au laboratoire de biologie et génétique moléculaire par la technique immuno-chimiluminescent enzymatique en phase solide dans, L'IMMULITE 2000 XPI.

Résultats

La moyenne d'âge de nos patientes était de 51,22ans, 27 patientes étaient non ménopausées, 6 patientes (10,35%) avaient les antécédents familiaux de cancer du sein. La tumeur siégeait au niveau du sein gauche dans 50% des cas, elle était bilatérale dans 6,9% des cas. Le type histologique le plus fréquent était le CCI (70,68%). Les RH étaient positifs dans 50% des cas, le Her2 était surexprimé chez 10 patientes. La valeur moyenne du CA15-3 était de 83,29 UI/ml (6-480UI/ml). Cette valeur était plus importante dans les métastases multiples. Le taux moyen du CA15-3 était plus élevé dans les métastases osseuses (105,68 UI/ml), ce taux était plus élevé dans l'association de métastases osseuses à celles du foie (124,68 UI/ml).

Conclusion

Le marqueur tumoral CA15-3, représente le principal marqueur circulant dans le diagnostic de métastases précoces du cancer du sein en association avec les éléments cliniques et para-cliniques. Cependant vu que l'augmentation du taux plasmatique du CA15-3 peut

précéder de 3 mois à 24 mois l'apparition clinique et radiologique des métastases, son dosage permet de détecter précocement une rechute à distance qui conduit à une prise en charge thérapeutique précoce et une amélioration de la survie des patientes.

Summary

Metastatic breast cancer remains an incurable disease in most cases. Current therapeutic progress, have certainly increased the survival of these patients, but with a slight increase in the proportion of long survivors. The detection of metastases at a sub-clinical stage and infra-radiological allow for early therapeutic management can improve survival in patients with metastatic breast cancer. Circulating protein markers are molecules secreted or released by the tumor cells or their environment and more or less specific thereof. The CA15-3 is the main tumor marker in early detection of breast cancer metastasis.

The objective of this study was find a correlation between plasma levels of CA15-3 and various metastatic sites, their single or multiple character and their association. We also studied the epidemiological, clinical and histopathological characteristics of patients with metastatic breast cancer supported the Medical Oncology Service of the University Hospital of Constantine.

Patients and methods.

The peripheral blood of 53 patients with metastatic breast cancer was removed, the Medical Oncology Service of the University Hospital of Constantine, for CA15-3 assay before starting their treatment. The assay CA15-3 was conducted at the Laboratory of Molecular Biology and Genetics by chemiluminescent enzyme immunoassay technique in solid phase, the IMMULITE 2000 XPI.

Results

The average age of our patients was [51-60], 27 patients were premenopausal, 6 patients (10.35%) had a family history of breast cancer. The tumor was in the left breast in 50% of cases it was bilateral in 6.9% of cases. The most common histological type was ITC (70.68%). HR were positive in 50% of cases, the Her2 is overexpressed in 10 patients. The average value of CA15-3 was 83.29 U / ml (6-480UI / ml). This value was higher in multiple metastases The average rate of CA15-3 was higher in bone metastases (105.68 IU / mL) was higher in the combination of bone metastases to those of the liver (124 68 IU / ml).

Conclusion

The tumor marker CA15-3, is the main circulating marker in the diagnosis of early breast cancer metastases in association with clinical and para-clinical elements. However view that the increase in plasma CA15-3 may precede 3 months to 24 months the clinical and radiological appearance of metastases, dosage allows early detection of relapse remote that leads to early therapeutic management and improved patient survival.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur
Et de la recherche scientifique



Université Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de master
Domaine ; Science de la Nature et de la Vie
Filière : Biologie Animale
Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire - Oncologie

Intitulé

***Corrélation entre le taux plasmatique du marqueur tumoral
CA15-3 et le site métastatique dans le cancer du sein
métastatique***

Présenté et soutenu par : BOUKHELIA ROMAÏSSA AMINA

BOURENNI RAYANE

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mlle BENLATRECHE MOUFIDA (MA.A-Université Constantine1)

Rapporteur : BOUDAUD KHDJIDJA (MCA HU FMUC3)

Examineur : TALEB SELOUA (MA HU FMUC3)

Année univers

2014-2015

Remerciements

En préambule à ce mémoire, louange à ALLAH le tout puissant pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous avoir accordé la puissance et la volonté de terminer ce travail.

On souhaite adresser tous nos remerciements à tous qui nous ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire

Premièrement, nous adressons nos plus vifs remerciements, notre encadreur Pr Boudaoud Khadidja, pour sa qualité humaine et scientifique, sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous tenons à remercier également tous nos enseignants qui nous ont donné les bases de la recherche pendant les cinq ans en particulier Mme Naimi Dalila

On veut exprimer nos reconnaissances à tous qui nous ont fournis de l'aide pour la réalisation de notre pratique :

Professeur Filali T, qui nous a accueilli dans son service d'oncologie médicale au CHU Dr Ben Badis de Constantine, nous laissant le libre accès aux dossiers des malades.

Pr Benmebarek Karima laboratoire de Biochimie MCA FMUC3

Pr Abadi Nouredine Directeur de laboratoire de recherche de biologie et génétique moléculaire

Et toute personne qui a participé de loin ou de près pour l'accomplissement de ce travail

Dédicace

Du fond de mon cœur, j'ai le plaisir de dédier ce modeste travail qui est le fruit de toutes ces années, à toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donnent des raisons d'arriver à mes buts

A la plus chère personne dans ma vie, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur, à toi chère maman, qu'Allah te protège et te donne une longue vie

A mon papa chéri, depuis que tu nous as quitté, je pense toujours à toi, tu es l'exemple de père que je rêvais d'avoir, sans toi ce jour n'aurais pas existé !

A l'unique frère que j'ai au monde (Aymen), que dieu te protège.

A l'homme de ma vie (Amine), que j'aime très fort, merci de remplir ma vie de joie et de bonheur.

A mes adorables amies : Lyna, Radia, Manel et Abir

A toute ma famille

A toute ma promotion de 2^{ème} année master immunologie-oncologie

A tous ceux qui m'ont aidé de près et de loin

A toute patiente de cancer du sein, qu'Allah vous guérisse

Rayane

Dédicace

Que ce travail témoigne de mes respects :

A mes parents:

Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études.

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux.

Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

A mes sœurs

A mon frère : Med Yakoub

A mes cousins

A ma petite cousine << Israa >>

A mes adorables amies : Khadidja, Noura, Liela, Elromaissa, Imene et Hafssa

A toute ma famille

A toute ma promotion de 2ème année master immunologie-oncologie

A tous ceux qui m'ont aidé de près et de loin

A toute patiente de cancer du sein, qu'Allah vous guérise

Romaissa

Table de matière

Liste des figures	
Liste tableau.....	
Liste des abréviations.....	
Introduction.....	1
CHAPITRE 1 : Etude bibliographique	
I. Rappels	
I. 1. Rappels anatomiques de la glande mammaire.....	3
I. 2. Histologie de la glande mammaire.....	5
I. 3. Physiologie de la glande mammaire.....	8
II. Cancer du sein	
II.1. Epidémiologie du cancer du sein.....	8
II.1. 1. Epidémiologie descriptive.....	8
II.1. 2. Epidémiologie analytique.....	9
II. 2. Oncogenèse du cancer du sein.....	11
II. 3. Classifications du cancer du sein.....	13
II.3. 1. Classification histologique.....	13
II.3. 2. Classification par grade.....	16
II.3. 3. Classification moléculaire.....	17
II.3. 4. Classification clinique.....	17
II. 4. Circonstances de découverte du cancer du sein.....	20
II. 4. 1. Dépistage du cancer du sein.....	20
II. 4. 2. Symptomatologie mammaire.....	21
III. Cancer du sein métastatique	
III. 1. Définition du cancer du sein métastatique.....	22
III. 2. Les principaux sites métastatiques.....	25
III. 3. Les facteurs pronostiques du cancer du sein métastatique.....	25
III. 3. 1. Facteurs cliniques.....	25
III. 3. 2. Facteurs histologiques.....	26
III. 4. Traitement du cancer du sein métastatique.....	27
III. 4.1. Traitement locorégional.....	27
III. 4.2. Traitement systémique.....	28
IV. Marqueurs biologiques sériques et cancer du sein	
IV. 1. Définition des marqueurs tumoraux sériques.....	28
IV. 2. Marqueur biologique CA15-3.....	28
IV. 3. Augmentation du CA15-3 dans les maladies bénignes.....	30
IV. 4. Augmentation du CA15-3 dans les cancers.....	30
IV. 4.1. Cancers non mammaires.....	30

IV. 4.2. Cancers mammaires.....	31
IV. 5. Place du CA15-3 dans le dépistage des cancers du sein.....	31
IV. 6. Place du CA15-3 dans le diagnostic du cancer du sein.....	31
IV. 7. Intérêt de la concentration initiale du CA15-3.....	32
IV. 8. Place du CA15-3 dans le suivi biologique du traitement initial d'une maladie localisée.....	33
IV. 9. Place du CA15-3 dans le diagnostic des récurrences locorégionales ou métastatiques.....	33
IV.9.1. Récurrences locorégionales.....	33
IV.9.2. Récurrences métastatiques.....	34
IV. 10. Intérêt du diagnostic et du traitement précoce des métastases.....	35
IV. 11. Place du CA15-3 dans le suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase.....	36

CHAPITRE 2 : Etude pratique

I. DESCRIPTION DE L'ETUDE.....	39
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	39
III. PATIENTS ET METHODES.....	39
- Critères D'inclusion.....	39
- Critères de non inclusion.....	40
- Recrutement des malades.....	40
- Prélèvement sanguin.....	40
- Technique du dosage.....	40
- Analyse statistiques.....	43

CHAPITRE 3 : Résultats et discussion

Résultats et discussion	44
Conclusion.....	60

Résumé en français

Résumé en Anglais

Annexes

Références bibliographique

Illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Coupe au niveau de la glande mammaire.....	3
Figure 2 : Réseau lymphatique de la glande mammaire.....	5
Figure 3 : Lobes et Lobule mammaires.....	7
Figure 4 : Coupe histologique pour identifier les cellules myoépithéliales (M) autour des alvéoles (A) et les vaisseaux sanguins (B).....	7
Figure 5 : répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde.....	9
Figure6 : étapes de la diffusion métastatique.....	13
Figure7 : anomalie cutanée du mamelon ou de l'aréole.....	21
Figure8 : écoulement mamelonnaire.....	22
Figure9 : progression des cellules cancéreuses pas voie lymphatique.....	24
Figure 10 : voies de dissémination des cellules cancéreuses.....	24
Figure11 : résultat après centrifugation.....	41
Figure12 : système d'immunoanalyse IMMULITE 2000 XPi.....	41
Figure13 : distribution des réactifs pour doser le marqueur CA15-3.....	42
Figure14 : préparation des échantillons de sérum avec un automate.....	42
Figure15 : réalisation des dosages par un automate capable de doser un marqueur en comptant la radioactivité d'un réactif de mesure.....	42
Figure16 : répartition des patientes selon l'âge.....	44
Figure17 : répartition des patientes selon l'activité génitale.....	45
Figure18 : répartition des patientes selon les antécédentes familiales.....	46
Figure19 : répartition des patientes selon les antécédents personnels.....	46
Figure20 : répartition des patientes selon la localisation de la tumeur.....	47
Figure21 : répartition des patientes selon le résultat de l'histologie.....	48
Figure22 : répartition des patientes selon le grade histologique.....	48

Figure23 : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	49
Figure24 : répartition des patientes selon le statut HER2.....	49
Figure25 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur.....	50
Figure26 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.....	51
Figure27 : répartition des patientes selon le site métastatique.....	52
Figure28 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3.....	53
Figure29 : valeur moyenne du CA15-3 de chaque site métastatique.....	54

Liste des tableaux

Tableau 1 : classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé.....	15
Tableau 2 : classification de la tumeur selon le grade SBR.....	17
Tableau 3 : répartition des patientes selon l'âge.....	44
Tableau 4 : répartition des patientes selon l'activité génitale.....	45
Tableau 5 : répartition des patientes selon l'existence d'antécédents familiaux.....	45
Tableau 6 : répartition des patientes selon antécédents personnels.....	46
Tableau 7 : répartition des patientes selon le siège de la tumeur.....	47
Tableau 8 : répartition des patientes selon le type histologique.....	47
Tableau 9 : répartition des patientes selon le grade histologique.....	48
Tableau 10 : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	49
Tableau 11 : répartition des patientes selon le statut HER2	49
Tableau 12 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur.....	50
Tableau 13 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.....	51
Tableau 14 : répartition des patientes selon les métastases.....	51
Tableau 15 : répartition des patientes selon le site métastatique.....	52
Tableau 16 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3.....	52
Tableau 17 : valeur moyenne du CA15-3 selon le site métastatique, le nombre et l'association des métastases	53
Tableau 18 : valeurs du CA15-3 chez les trois patientes prélevées au CHUC.....	54

Liste des abréviations

ACm	: Anti Corps monoclonaux
ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATCD	: Antécédents
BPOCO	: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
BRCA	: Breast Cancer susceptibility gene
CA15-3	: Carcinome Antigen 15.3
CAC	: Centre Anti-Cancer
CCIS	: Carcinome Canalaire In Situ
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CLIC	: Carcinome Lobulaire In Situ
CMI	: Chaîne Mammaire Interne
CT	: Chimiothérapie
EDTA	: Ethylen Diamine Tetra-acétique Acide
EGTM	: European Group on Tumour Markers
ESMO	: European Society for Medical Oncology
HER2	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
HTA	: Hypertension artérielle
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IHC	: Immunohistochimie
INSP	: Institut National de Santé Publique
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ISOBM	: International Society Of Oncology and Biomarkers
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

MCA	: Mucine like Carcinome Associated Antigen
MCF7	: Michigan Cancer Foundation 7
MUC	: Mucine
OMS	: Organisation Mondial de la Santé
P53	: Protéine 53
PEM	: Polymorphic Epithelial Mucine
RAS	: Rien A Signifier
RB	: Rétinoblastoma
RE	: Récepteurs OEstrogénique
RH	: Récepteurs Hormonaux
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RP	: Récepteurs Progestatif
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SBR	: Scarff Bloom et Richardson
SOR	: Standards, Options et Recommandations
TNM	: Tumeur primaire - adénopathies régionales- métastases
TPA	: Antigène Tissulaire Polypeptidique
UICC	: Union for International Cancer Control

Introduction

Le cancer du sein demeure un problème de santé publique. Bien que la curabilité de ce type tumoral soit en augmentation, notamment grâce aux progrès du dépistage et des traitements adjuvants, le cancer du sein métastatique reste une maladie incurable dans la majorité des cas.

En pratique, bien que de nombreux marqueurs circulants ont été identifiés, aucun d'entre eux n'est recommandé pour le dépistage des cancers mammaires dans la population générale ni pour une utilisation diagnostique en cas d'anomalie mammaire.

Une des indications majeures du dosage sérique des marqueurs tumoraux est la détection de la maladie occulte. On considère que moins de 20 % des élévations de marqueurs tumoraux sont accompagnées de signes cliniques ou radiologiques. L'intérêt de dosage des marqueurs circulants et principalement le CA 15-3 est actuellement limité au diagnostic de métastase et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en cas de maladie générale en association avec les éléments cliniques et para-cliniques. Toutefois, même si le dosage initial des marqueurs circulants n'est actuellement pas recommandé, la détermination de leur valeur avant tout traitement permettrait de disposer d'un élément de comparaison en cas d'élévation ultérieure. De plus, même s'il n'y a pas d'indication à un dosage systématique des marqueurs circulants dans le cadre du suivi des cancers mammaires, il est licite de s'interroger sur l'utilité potentielle de ce dosage. En effet, le délai d'élévation des marqueurs circulants avant la détection de la première métastase varie de quelques mois à plus d'un an. Or il existe de nouveaux traitements prometteurs qui pourraient allonger la survie des patientes métastatiques en cas de diagnostic précoce.

La sensibilité du CA 15-3 varie selon la nature de la rechute de la maladie. Elle est faible pour la détection de la récurrence locorégionale qui n'est pas alarmante dans la mesure où ces sites de première rechute demeurent accessibles à la détection clinique. Cependant, cette sensibilité est plus marquée dans la détection de la maladie métastatique. Elle varie en fonction du site d'évolution métastatique et de localisation métastatique. Le taux du CA15-3 est plus élevé dans les métastases osseuses et les localisations multiples. L'élévation du taux du CA15-3 peut précéder la symptomatologie clinique et/ ou radiologique de la métastase d'un délai qui peut aller de quelques mois à une année.

Toutes ces données suggèrent une réelle possibilité de détection précoce des métastases et orientent les examens complémentaires à demander devant une élévation d'un taux sérique du CA 15-3.

L'objectif de notre étude est de rechercher la relation entre le taux plasmatique du CA 15-3 et le site métastatique ainsi que le nombre de métastases chez les patientes atteintes

Introduction

d'un cancer du sein métastatique d'emblée ou présentant une rechute à distance après traitement.

Chapitre 1 : Etude bibliographique

I. Rappels

I.1. Anatomie de la glande mammaire

Les tissus mammaires ne comprennent 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 les tissus mammaires. Chaque sein est constitué d'un tissu graisseux plus ou moins important qui lui donne sa forme et dans lequel se trouve la glande mammaire [Arao., Derbux., (1979)]. Le tissu adipeux protège les canaux et les lobules. Le tiers du tissu mammaire se compose de graisse et de tissu conjonctif et les 2/3 se composent de canaux et de lobules.

La glande mammaire est entourée par un *fascia périphérique*, l'un superficiel (glande-peau), l'autre profond (glande-muscle) (**fig. 1**) [Goumont et al. (1993)]. Une coupe para-sagittale passant par le mamelon laisse entrevoir deux grands compartiments : l'enveloppe cutané-graisseuse et le tissu conjonctivo-glandulaire avec pour unité élémentaire le lobule mammaire qui s'abouche sur un canal secondaire lobulaire [Goumont et al. (1993)].

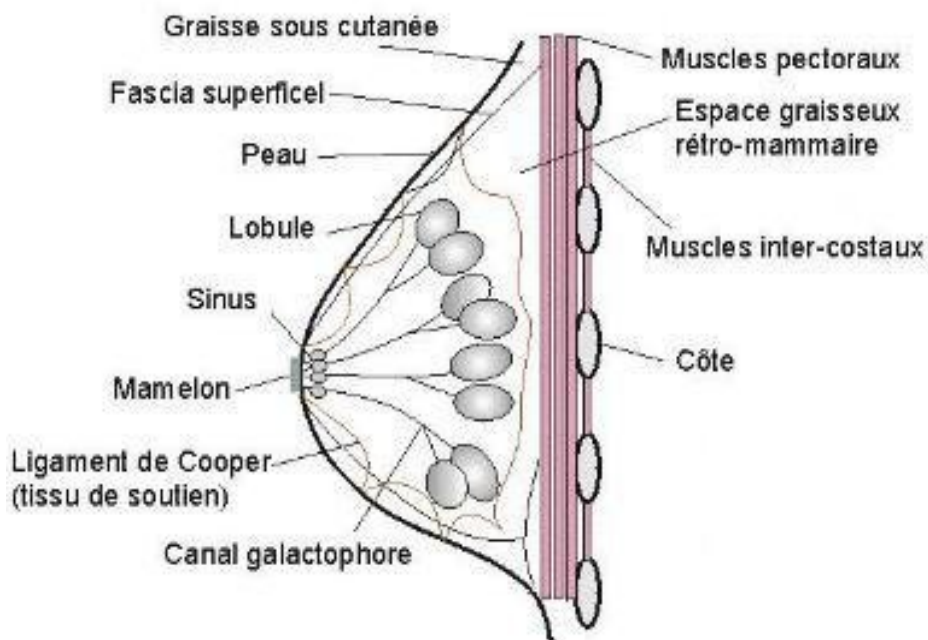


Figure 1 : Coupe au niveau de la glande mammaire [Goumont et al. (1993)].

Sur le plan superficiel, le sein est recouvert de peau (*Fascia superficialis*) s'étendant sans limite nette jusqu'à la région mamelonnaire, arrondie et pigmentée.

Le mamelon comprend : La plaque aréolaire et Le mamelon proprement dit. Le mamelon est la partie centrale et surélevée de l'aréole. Les canaux galactophores qui assurent l'évacuation des sécrétions lactées y débouchent par des pores séparés [Arao., Derbux., (1979)]. Il y a différentes formes de mamelon ; normal, bref, et ombiliqué.

La peau de l'aréole a un aspect grenu car elle est parsemée de glandes cutanées et sébacées (Glande de Morgagni) qui s'hypertrophient à la grossesse et prennent alors le nom de tubercule de Montgomery. L'aréole est pourvue de fibres musculaires lisses, muscles sphinctériens péri-alvéolaires, qui contrôlent la fonction excrétrice du sein au moment de la lactation.

I.1.1. Vascularisation de la glande mammaire

Le sein est richement vascularisé. Les parties non glandulaires sont constituées de tissu adipeux. La partie interne du sein est vascularisée par des branches profondes de l'artère thoracique interne [Milerom., Martin., (1980)]. Les parties externes et inférieures reçoivent des branches de l'artère thoracique externe, de l'artère thoraco-acromiale et de l'artère thoracique suprême. Le tissu cellulaire et la peau sont irrigués par le même dispositif artériel

L'étude des veines est importante. Elles sont parallèles aux lymphatiques (les métastases se font en suivant leur trajet). Trois groupes de veines profondes drainent la glande mammaire :

- *les branches perforantes* de la veine mammaire interne qui s'abouche directement au réseau capillaire pulmonaire ;
- *la veine axillaire* conduit directement au réseau capillaire du poumon ;
- *les veines intercostales*, les plus importantes, communiquent avec les veines vertébrales et se jettent dans l'azygos pour aboutir à la veine cave supérieure.

I.1.2. Les lymphatiques du sein

Au niveau du système lymphatique, le sein est divisé en 4 cadrans ; 2 externes, 2 internes. Les cadrans externes sont drainés vers l'artère thoracique externe, le creux axillaire (ganglion de Sorigius) et le ganglion sus-claviculaire. Les cadrans internes sont drainés sous le

sternum par le ganglion intrathoracique puis le relais sus-claviculaire (**fig. 2**). [Ahren., Derbux., (1979)].

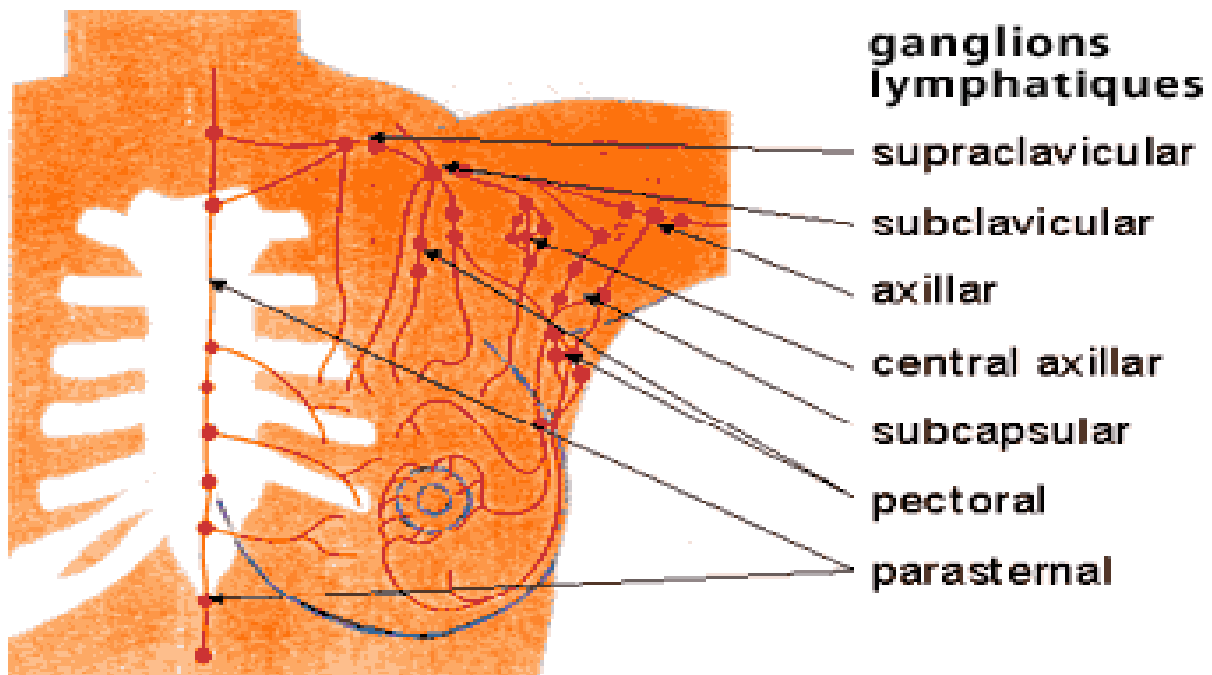


Figure 2 : Réseau lymphatique de la glande mammaire [Ahren., Derbux., (1979)]

Selon le siège des ganglions axillaires, on distingue plusieurs chaînes :

- les ganglions mammaires externes : ils siègent au dessous du bord latéral du grand pectoral, au milieu du creux axillaire, suivant ainsi le cours de l'artère thoracique latérale ;
- les ganglions mammaires internes : ils sont de petite taille entre 2 à 5 mm de diamètre. Ils suivent le trajet des vaisseaux mammaires internes, au sein d'un tissu conjonctivo-graisseux [Balynsky., (1979)].

Les lymphatiques du sein sont divisés en lymphatiques cutanés drainant la lymphe de la peau mammaire et de la graisse sous-cutanée, et les lymphatiques de la glande elle-même [Ahren., Derbux., (1979)].

I.2 .Histologie de la glande mammaire

Le sein est une glande sudoripare modifiée qui assurent la production du lait. Située au-dessus des muscles grands pectoraux et grands dentelé, elle est reliée à ceux-ci par une couche de tissu conjonctif. Le système canalaire constitue la composante fonctionnelle de la glande mammaire (**fig. 3**) [Pujol et al. (2004)]. Le tissu fibro-adipeux entourant les canaux

représente cependant la majeure partie du sein. Exception faite du court segment des canaux collecteurs qui s'abouche à la peau au niveau du mamelon et qui est bordé par un revêtement de type Malpighien, le système canalaire dans son ensemble est bordé par deux couches cellulaires : une couche interne de cellules épithéliales entourée par une couche externe discontinue de cellules myoépithéliales (**fig. 4**) [Barchielli et al. (1999)]. Ces deux couches cellulaires sont délimitées par une membrane basale, elle-même cernée en périphérie par quelques fibroblastes. Dans les canaux terminaux et les acini, les cellules épithéliales sont cubiques et les cellules myoépithéliales bien visibles, à cytoplasme clair [Milerom., Martin., (1980)].

A l'intérieur de chaque glande mammaire, comprend de 15 à 20 lobes ou compartiments séparés par un tissu adipeux. Disposées en grappe, les alvéoles emmènent le lait (quand il est produit) dans une série de tubules secondaires. De là, le lait passe dans des canaux mammaires, près du mamelon, ces canaux s'élargissent pour former des sinus lactifères, où le lait peut être entreposé, les sinus se continuent sous forme de canaux lactifères qui prennent fin au mamelon [Tortora et al. (1995)].

Les lobes et lobules ont une architecture schématiquement superposable à celle des autres glandes exocrines composées. On y trouve un système ramifié de canaux excréteurs terminés par des portions sécrétrices tubulo-alvéolaires.

Chaque glande mammaire est constituée de lobes drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon. Chaque lobe est lui-même constitué de lobules, chaque lobule étant constitué de tubulo-alvéoles correspondant à la partie sécrétrice de la glande. Les lobules sont entourés par du tissu conjonctif dense alors que le tissu conjonctif intralobulaire (tissu conjonctif palléal) est lâche [Ahren., Derbux., (1979)].

Les canaux galactophores excréteurs (ou canaux galactophores) sont d'abord intralobulaires, puis interlobulaires (épithélium cubique avec présence de cellules myoépithéliales) et enfin interlobaires à épithélium pavimenteux stratifié.

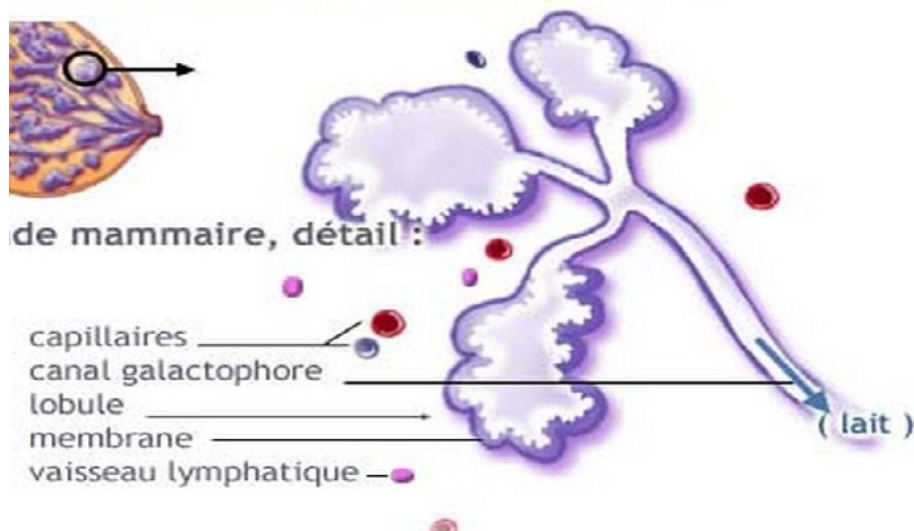


Figure 3 : Lobes et Lobule mammaires [Pujol et al. (2004)]

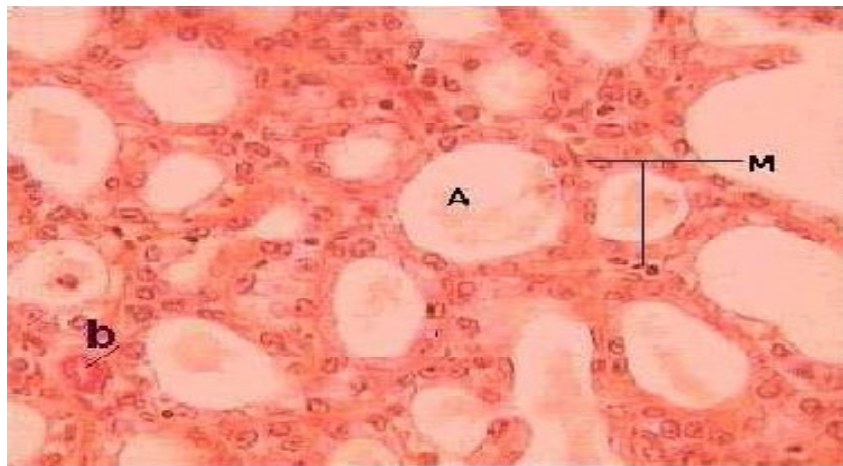


Figure 4 : Coupe histologique pour identifier les cellules myoépithéliales (M) autour des alvéoles (A) et les vaisseaux sanguins (B) [Barchielli et al. (1999)].

Le sein est composé de deux composantes :

- une composante adipeuse radiotransparente.
- une composante fibroglandulaire radio-opaque.

Le rapport entre le volume de la composante fibroglandulaire et le volume de la composante grasseuse dépend de :

- l'âge de la femme : l'involution du sein commence à partir de l'âge de 30 à 35 ans, cette involution est caractérisée par le remplacement progressif de la composante fibroglandulaire par du tissu adipeux ;

- en cas de surcharge pondérale, la composante adipeuse peut être accrue [Ahren., Derbux., (1979)].

I. 3. Physiologie

Les lobes sont constitués de lobule capable de sécréter du lait en période d'allaitement. Un lait est transporté par les canaux galactophores jusqu'au mamelon, situé au centre d'une zone pigmentée (l'aréole). [Institut national contre le cancer 2007].

Les œstrogènes agissent directement sur les canaux excréteurs de la glande mammaire. Leur action est parfois directe, provoquant notamment une hyperhémie, rétention de sodium et d'eau au niveau de la glande comme dans le syndrome prémenstruel [Haller., (1973)]. Les œstrogènes ont pour effet de stimuler la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entraînant la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique. [Sounlé ., (2008)]. L'action directe de la progestérone sur la glande mammaire ne semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les œstrogènes. Elle entraîne une prolifération alvéolo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophoriques. Elle permet le développement des acini. L'effet indirect de la progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les œstrogènes, elle diminue donc les phénomènes œdémateux [Bishop et al. (1979)].

II. Cancer du sein :

II.1. Etude épidémiologique

II .1.1. Etude épidémiologique descriptive

Le cancer du sein est le cancer le plus commun chez la femme dans les pays développés. La même tendance est observée dans les pays en voie de développement ou sous-développés.

Dans le monde : 1,7 millions de femmes ont un diagnostic de cancer du sein chaque année et en 2012, 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Depuis les dernières estimations (2008), l'incidence du cancer du sein a augmenté de plus de 20%, et la mortalité de 14%.

Il représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme [Organisation mondiale de la santé (OMS) décembre 2012].

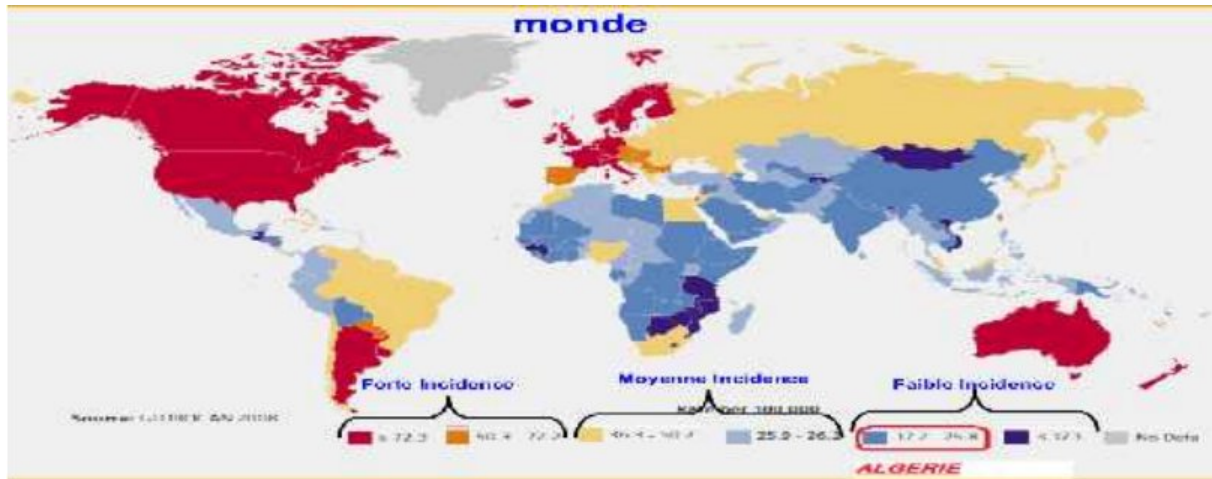


Figure 5: répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde

En Algérie : Selon l'enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers réalisée par INSP en 2002, le cancer du sein représente le premier cancer de la femme (29,5%) des cancers féminins [Hammouda,D et al. (2002)].

II .1.2. Etude épidémiologique analytique

Les causes directes du cancer du sein ne sont pas connues avec certitude, mais des facteurs de risque prouvés par des études épidémiologiques ont été définis:

1-Sexe

Le sexe féminin constitue le principal facteur de risque, plus de 99% des cas se manifestent chez les femmes [Puđu,M.,Tafforeau,J., (2005)].

2-Âge:

Le risque augmente avec l'âge; environ trois quarts des cas sont décelés chez les femmes âgées de plus de 50 ans [Puđu,M et al. (2005)].

3-Facteurs liés à la vie reproductive de la femme:

La nulliparité, une ménarche précoce (avant l'âge de 11-12 ans), une première grossesse tardive (après l'âge de 30 ans), une ménopause tardive (après l'âge de 55 ans) ont un impact important sur l'incidence de ce cancer [Puđu,M et al (2005)].

4-Antécédents familiaux:

Le risque est augmenté si des proches de la famille au premier degré (la mère et/ou une sœur) ont contracté la maladie surtout en période préménopausale [Puddu,M,et al. (2005)].

5-Antécédents personnels:

la présence d'un cancer de l'ovaire, de l'endomètre, et du sein ou de lésions histologiques «à risque» découvertes lors d'un prélèvement biopsique (hyperplasie canalaire atypique, néoplasie lobulaire in situ,...)[Puddu,M et al. (2005)].

6-Antécédents génétiques:

Environ 5 à 10% des cas sont dus à une mutation génétique, hériter un des gènes mutés liés au cancer du sein augmente considérablement le risque d'en être atteint [Puddu,M et al. (2005)].

7-Surpoids pour les femmes ménopausées:

les femmes ayant un surpoids supérieur à 10 kg à partir de l'âge de 18ans, présentent après la ménopause un risque de cancer du sein de 18%, et ce dernier sera de 45%, si la prise de poids est de plus de 25kg probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiols libre [Nkondjock,A et al. (2005)].

8-Consommation excessive d'alcool:

Les femmes concernées par une telle consommation ont un risque plus élevé (7%) pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Les femmes ayant un cancer du sein et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15% à 40%, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool [Nkondjock,A et al. (2005)].

9- Consommation du tabac :

Pourtant la cigarette avait un effet protecteur dans le cancer du sein dû à l'effet anti-oestrogénique de la dioxane qui lui a contenue [Rochefort,H et al.(2008)] cependant la fumée de celle-ci est une importante source de substances carcinogènes et le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60%, ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause [Nkondjock,A et al.(2005)].

10-Traitement hormonal substitutif:

Les traitements à base à la fois d'oestrogènes et de progestatifs constituent un facteur de haut risque [Puddu,M et al. (2005)].

11- Exposition aux radiations ionisantes:

L'exposition à ces radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures, issue de l'endommagement de l'ADN est ses constituants par ces radiations [Nkondjock,A et al. (2005)].

12-Hormones endogènes:

Le cancer du sein est une maladie hormono-dépendante [Lippmon, ME., (1998)]. Les hormones sexuelles conditionnent le développement de la glande mammaire, les œstrogènes en particulier jouent un rôle de régulation, elles stimulent par ailleurs la prolifération cancéreuse. L'exposition totale et cumulative du tissu mammaire à ces hormones reste le facteur le plus important dans la survenue de cette pathologie [Higginson,J et al. (1992)].

Les études épidémiologiques ont démontré que le risque de ce cancer avant la ménopause est associé à des niveaux plasmatiques élevés d'insuline et de testostérone et à une insuffisance d'activité du corps lutéal (faibles concentrations de progestérone) [Berrino., (2004)].

La progestérone naturelle, à l'inverse de celle de synthèse, a un effet protecteur à l'égard de la maladie. L'augmentation de l'insuline, en cas d'insulino-résistance, stimule la production des androgènes ovariens et inhibe la production au niveau du foie des protéines qui lient les hormones sexuelles et les protéines qui lient l'IGF-1. Par conséquent, la biodisponibilité des hormones sexuelles et de l'IGF-1 augmente, leur action combinée stimule la prolifération des cellules cancéreuses du sein.

D'autres facteurs de risque sont possibles mais leurs preuves scientifiques sont peu consistantes.

II. 2. Oncogenèse du cancer du sein

La transformation de la cellule mammaire normale à une cellule cancéreuse passe par un processus progressif d'étapes successives faisant intervenir des mécanismes épigénétiques et une instabilité génétique. On distingue dans la genèse d'un cancer le premier évènement qui est l'initiation tumorale, et ultérieurement des étapes de promotion et de progression [Antoine,M et al. (2010)].

- Initiation tumorale :

Sous l'effet d'un facteur cancérigène, il se produit la transformation d'un proto-oncogène en oncogène comme :

- L'inactivation des gènes suppresseurs de la tumeur par exemple le gène Rb (retinoblastoma) qui peut bloquer le cycle cellulaire ou contrôler sa progression
- L'inactivation du gène p53 qui contrôle lui aussi l'arrêt du cycle cellulaire en réponse aux dommages causés à l'ADN (acide désoxyribonucléique) [Wazer,DE et al. (1999)].
- Les BRCA qui sont impliquées dans la réparation de l'ADN, l'activation transcriptionnelle d'autres suppresseurs et le contrôle du cycle cellulaire grâce à leur interaction avec d'autres enzymes de réparation [Yoshida,K et al. (2004)].

- Promotion tumorale :

La probabilité d'une progression vers des étapes ultérieures est favorisée par des agents de promotion qui stimulent la prolifération cellulaire et dotent les cellules d'un ensemble de propriétés qui caractérisent le phénotype cancéreux [Cabbarot,E.,(2000)]. Parmi ces caractères elles acquièrent leur indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance grâce aux proto-oncogènes et perdent leur capacité de communication intercellulaire ce qui donne finalement naissance à une lésion in-situ [Eccles,SA., (2001)].

- Progression tumorale

Les cellules normales sont liées entre elles et à la matrice extracellulaire par des systèmes de jonction et par des molécules d'adhésion. Par contre, la modulation d'expression de ces molécules d'adhésion et la diminution des jonctions intercellulaires entre les cellules tumorales participent à l'invasion tumorale. Les tumeurs sont caractérisées morphologiquement par la présence des cellules moins bien différenciées au niveau du front d'invasion. Celles-ci sont probablement contrôlées par des interactions tumeur microenvironnement péri-tumoral [Costes,V et al. (2005)].

Dans cette étape, les cellules cancéreuses créent une néovascularisation et sécrètent les enzymes protéolytiques ou protéases qui dégradent le stroma et rendent possible le passage de la paroi vasculaire (notamment l'angiogenèse indispensable dès que la masse tumorale dépasse 1 à 2 mm de diamètre) [Cabbarot, E., (2000)].

- Phénomène de la métastase

Après la phase locale, les métastases font toute la gravité de la maladie cancéreuse. Les métastases sont des foyers cancéreux secondaires développés à distance de la tumeur primitive, dont la croissance est autonome et indépendante de celle de la tumeur primitive.

Que ce soit par voie sanguine ou lymphatique, les cellules cancéreuses qui quittent le foyer tumoral initial doivent franchir des étapes successives. Chaque étape représente un obstacle que seul un petit nombre de cellules cancéreuses ayant réussi à franchir et à s'adapter à un nouvel environnement [Maudelonde, T et al].

Ces différentes étapes sont :

- Le détachement des cellules cancéreuses et l'invasion de la matrice extracellulaire
- L'intravasation est le passage dans la circulation sanguine ou lymphatique (la survie dans la circulation où les cellules cancéreuses ne prolifèrent pas)
- L'extravasation (diapédèse) et enfin la survie et la prolifération dans un site étranger

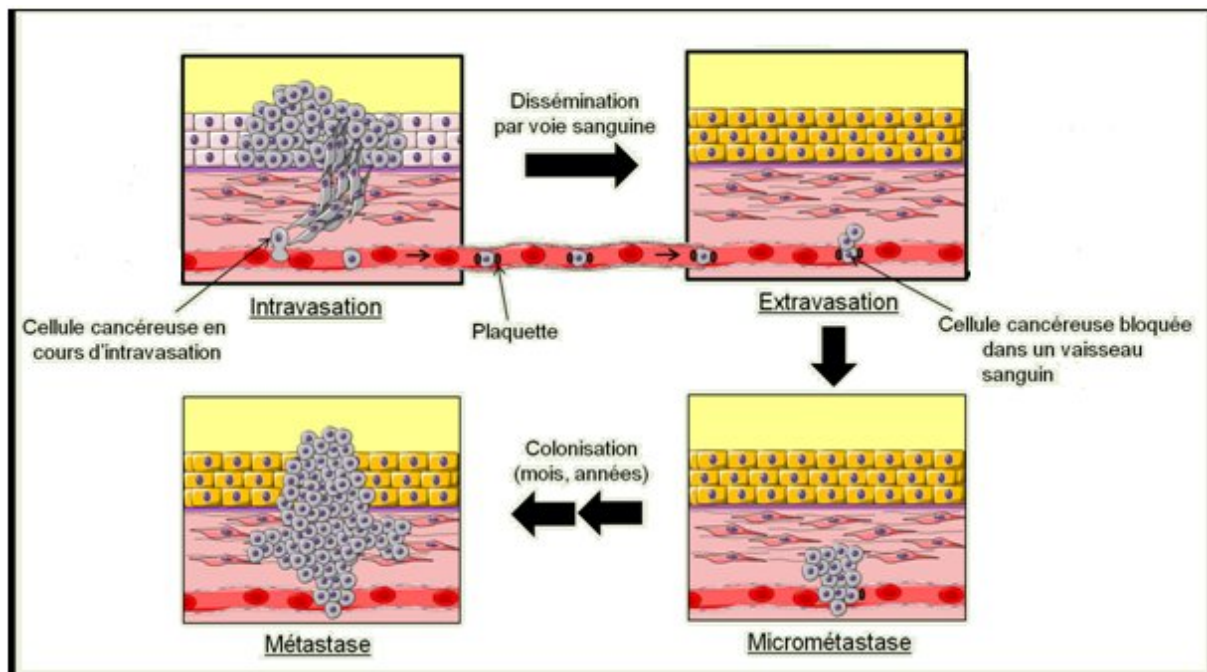


Figure 6 : étapes de la diffusion métastatique

II. 3. Classifications du cancer du sein

II. 3. 1. Classification histologique

Il existe deux types histologiques de tumeurs du sein, les tumeurs épithéliales, les plus fréquentes, et les tumeurs non-épithéliales, beaucoup plus rares.

- Les cancers épithéliaux**▪ Les carcinomes non invasifs ou non infiltrants**

Ils représentent 15 à 20 % des cancers du sein. Ce sont les carcinomes canaux in situ (CCIS) et les carcinomes lobulaires in situ (CLIS), Il s'agit d'une prolifération carcinomateuse qui se développe dans la lumière des canaux et des lobules, sans franchir la membrane basale et sans envahir le tissu conjonctif.

▪ les carcinomes invasifs ou infiltrants

Dont les cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif, générant alors un risque de métastases locorégionales ou à distance. Les plus fréquents sont les Carcinomes canaux infiltrants : ils représentent 80% des carcinomes infiltrants.

▪ La maladie de Paget

Elle représente 1 à 3 % des cancers du sein. Il s'agit d'un adénocarcinome intra-épidermique du mamelon, associé à un adénocarcinome intra-galactophorique sous-jacent dans 82 à 100 % des cas.

-Les cancers inflammatoires

Le cancer du sein inflammatoire représente 1 à 6 % des cancers du sein, mais constitue une forme agressive dont l'évolution est rapide et le pronostic très sévère [Espié, M et al.(2007)]. Ce type de tumeurs s'accompagne des métastases à distance lors du diagnostic dans un tiers des cas [Boutet, G., (2012)].

- Les autres tumeurs non épithéliales

Elles sont rares, représentant moins de 1% de toutes les tumeurs malignes du sein. Il s'agit d'une prolifération tumorale maligne issue des autres structures du sein (tissus conjonctifs, graisse, vaisseaux sanguins ou lymphatiques) représentés par:

- les sarcomes phyllodes
- les sarcomes mésenchymateux ou sarcome du stroma,
- les angiosarcomes,
- les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein,
- les métastases intra-mammaires d'un autre cancer primitif : mélanome, tumeurs pulmonaires, du tractus digestif, de l'appareil urogénital.

Tableau 1 : Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé [Tavassoli, FA et al.(2003)] .

Tumeurs épithéliales malignes

Carcinomes non infiltrants

- Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS)
- Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS) (40 à 75%)

- Carcinome de type mixte
- Carcinome pléomorphe
- Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
- Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
- Carcinome avec aspects mélanocytaires

Carcinome lobulaire infiltrant (5 à 15%)

Carcinome tubuleux (2 à 7%)

Carcinome cribriforme infiltrant (0,8 à 3,5%)

Carcinome médullaire (1 à 7%)

Carcinome produisant de la mucine

- Carcinome mucineux (2%)
- Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes
- Carcinome à cellules en bague à chaton

Tumeurs neuroendocrines du sein (5 à 10%)

- Carcinome neuroendocrine de type solide
- Carcinoïde atypique
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Carcinome papillaire infiltrant (<1 à 2%)

Carcinome micropapillaire infiltrant (<2%)

Carcinome apocrine

Carcinome métaplasique (<5%)

- Carcinome métaplasique de type épithélial pur
 - Carcinome épidermoïde
 - Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes
 - Carcinome adénoquameux
 - Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive

Carcinome à cellules riches en lipides (<1 à 6%)

Carcinome sécrétant (<0,15%)

Carcinome oncocytique

Carcinome adénoïde kystique (0,5%)

Carcinome à cellules acineuses Carcinome à cellules claires (riches en glycogène) Carcinome sébacé Carcinome inflammatoire Maladie de Paget du mamelon
Tumeurs myoépithéliales
Myoépithéliome malin
Tumeurs mésenchymateuses malignes
Hémangiopéricytome Fibrosarcome Schwannome malin Angiosarcome Liposarcome Rhabdomyosarcome Ostéosarcome Léiomyosarcome
Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives
Sarcome phyllode Carcinosarcome
Lymphomes malins
Lymphome B diffus à grandes cellules Lymphome de Burkitt Lymphome du MALT de la zone marginale Lymphome folliculaire
Métastases mammaires
Tumeurs du sein de l'homme
Carcinome in situ Carcinome infiltrant

II. 3. 2. Classification par grade (SBR) (classification histopronostique)

Le rôle du grade histopronostic est maintenant largement admis pour les tumeurs carcinomateuses infiltrantes. Le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom Richardson (SBR).

La majorité des systèmes de classification du grade tumoral pour le cancer du sein combine 3 paramètres morphologiques : le pléomorphisme nucléaire, la formation de tubules et le compte de mitoses. Chaque élément est évalué individuellement et un score de 1 à 3 lui est attribué. Le grade histologique résulte de l'addition de ces 3 scores. Différents systèmes de

grading existant, le plus ancien et le plus utilisé étant celui de Scarff BloomRichardson (SBR) [Amat,S et al. (2002)].

Des modifications ont été apportées sur ce système en raison du manque de précision des 3 critères. Ainsi, un nouveau système fut créé, le système Nottingham, [Ellis, IO et al. (1992)] se basant sur le grading SBR et précisant les critères afin d'améliorer la reproductibilité du grade et sa valeur pronostic.

Les cancers de grade 1 sont mieux différenciés que ceux de grade 3. Les cancers indifférenciés ont habituellement une évolution plus grave et plus rapide mais ils se montrent aussi plus sensibles aux traitements néoadjuvants [Amat,S et al. (2002)].

Tableau 2 : Classification de la tumeur selon le grade SBR [Amat,S et al. (2002)]

Grade Tumoral	Scores Additionnés
G1 ou bas grade	3 - 5
G2 ou grade intermédiaire	6 - 7
G3 ou haut grade	8 - 9

II. 3.3. Classification moléculaire des cancers du sein

Depuis quelques années, une nouvelle classification, dite « moléculaire », des cancers du sein est apparue. Il s'agit d'une classification basée sur la génomique du cancer et développée dans un but essentiellement pronostique. Elle regroupe les cancers luminaux (A et B), basaux et surexprimant HER2.

II. 3. 4. Classification clinique du cancer du sein (classification TNM)

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: 5mm < tumeur 1cm dans sa plus grande dimension
- T1c: 1cm < tumeur 2cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b: œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein T4c: T4a+T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions 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 polymérase Chain reaction*)
- N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et 2 mm

N1: envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b: envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2: envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3: envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a: envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement de 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 T0N2M0;T1N2M0;T2N2M0;T3N1M0;T3 N2 M0
IIIA	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIB	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

II.4 Circonstances de découverte du cancer du sein**II. 4. 1. Le dépistage**

Le dépistage, aussi appelé prévention secondaire, est défini comme une mesure visant à réduire la gravité d'une pathologie ou à en améliorer l'évolution. Plus d'un tiers des cancers invasifs dépistés le sont au stade T1a ou T1b N0 de la classification TNM.

- Le dépistage organisé

Concerne les femmes âgées de 50 à 70 ans, asymptomatiques, sans facteur de risque particulier. Il consiste en la réalisation d'une mammographie bilatérale effectuée tous les deux ans. L'échographie mammaire constitue l'examen de référence pour l'exploration des seins denses [Boutet, G., (2008)].

- Le dépistage individuel

Une mammographie peut être prescrite en situation de dépistage en dehors de la tranche d'âge 50-74 ans ainsi que chez les femmes pour lesquelles il est souhaitable que le délai entre deux mammographies soit plus rapproché, en raison de facteurs de risques particuliers.

- Sont considérées comme à haut risque de cancer du sein et nécessitant une surveillance particulière et personnalisée, les femmes :

- porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère prédisposant au cancer du sein, ou à forte probabilité d'en être porteuse ;
- porteuses d'une lésion histologique à haut risque mise en évidence par une biopsie ;
- ayant un antécédent personnel ou familial de cancer du sein ou de l'ovaire;
- aux antécédents d'irradiation thoracique thérapeutique avant l'âge de 30 ans, le plus souvent pour une maladie de Hodgkin. Le cancer du sein peut dans ce cas survenir plus de quinze ans après l'irradiation.

Avant l'âge de 30 ans, une échographie systématique est recommandée au besoin d'une mammographie essentiellement à la recherche de micro-calcifications.

Après 30 ans, une mammographie standard est recommandée, pouvant être complétée par une échographie si nécessaire.

L'IRM annuelle de dépistage, associée à la mammographie, ne concerne que les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou 2, femmes apparentées au premier degré avec une personne porteuse d'une mutation BRCA, antécédents thoraciques d'irradiation thoracique entre l'âge de dix et trente ans.

II. 4. 2. Symptomatologie mammaire

Tous ces signes peuvent révéler un cancer du sein et nécessitent, un examen clinique des deux seins des aires ganglionnaires satellites et une la demande d'une mammographie :

- **Mastodynies** : Un examen clinique et un interrogatoire soigneux précisent le type de douleur, sa rythmicité, sa localisation ainsi que d'éventuels signes associés ou facteurs de risque du cancer du sein. rythmée par les cycles, unilatérale, localisée et persistante.
- **Nodule palpable**
- **Anomalie cutanée du mamelon ou de l'aréole avec** une rétraction du mamelon d'apparition récente (**fig.7**)

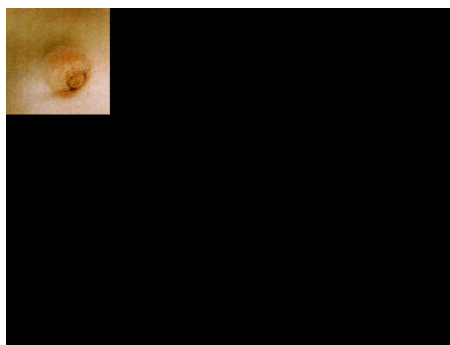


Figure 7: Anomalie cutanée du mamelon ou de l'aréole

- **Ecoulement mamelonnaire** : Un écoulement mamelonnaire suspect (unipore, spontané, unilatéral, récidivant ou persistant, séreux ou sanglant) (**fig.8**)



Figure 8 : Ecoulement mamelonnaire

- **anomalies cutanées en dehors du mamelon et de l'aréole** : La présence de signes inflammatoires cutanés, d'une fossette, d'un signe du capiton spontané
- **Adénopathies** : Toute adénopathie axillaire suspecte d'être métastatique (centimétrique, de consistance ferme, fixée, indolore)
- **Métastase(s) révélatrice(s)** : Quelquefois, le développement de la tumeur cancéreuse peut passer totalement inaperçu, la maladie pouvant alors être révélées par la présence de lésions secondaires métastatiques.

III. Le cancer du sein métastatique

III.1. Définition

L'évolution métastatique est caractérisée par la capacité des cellules cancéreuses à migrer, à s'implanter dans un site distant de la tumeur primaire, puis à proliférer. Dans le cancer du sein, deux formes sont décrites classiquement :

- Le cancer du sein métastatique **d'emblée** est défini par la présence de métastases au moment du diagnostic de la tumeur primaire. Il représente 6 à 10% des cancers du sein [Miller, KD et al. (1999)].
- le cancer du sein traité au stade primaire qui rechute sous forme métastatique, après un intervalle séparant la date de diagnostic initial et l'évolution métastatique (**intervalle libre**).

Malgré les progrès du dépistage, du traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie) et du traitement néoadjuvant/adjuvant systémique (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapeutiques ciblées), les rechutes métastatiques sont encore fréquentées. Le risque

métastatique, faible pour les tumeurs de moins de 5 mm, croît proportionnellement avec la taille de la tumeur primaire et le nombre de ganglions locorégionaux envahis [Cianfrocca, M et al. (2004)].

-Evolution du cancer du sein :

Evolution locale :

Le cancer du sein est une maladie d'évolution relativement lente (6 à 8 ans pour le développement d'une tumeur de 2 cm à partir d'une cellule maligne) pendant cette phase infra clinique, il existe des phénomènes d'invasion microscopique de la membrane basale qui font passer la tumeur d'un état de carcinome in situ à un carcinome invasif.

Evolution loco régionale et générale :

La dissémination se fait par trois voies :

-contigüité

-voie lymphatique : Le transport des cellules cancéreuses dans les voies lymphatiques est pratiquement constant, les cellules sont entraînées vers les groupes ganglionnaires satellites du territoire dans lequel le cancer se développe de relais en relais. Le premier relais ganglionnaire du drainage lymphatique est appelé « ganglion sentinelle ». Les raisons de l'implication du système lymphatique dans la dissémination néoplasique sont multiples, mais le premier paramètre est lié à l'immense étendue du réseau lymphatique qui irrigue absolument tous les territoires tissulaires. Le second élément réside dans la structure même des capillaires lymphatiques. Ces microvaisseaux possèdent un endothélium extrêmement fin, formé d'une couche unique de cellules aplaties bordée par une membrane basale interrompue, voire inexistante. Ceci constitue des portes d'entrées majeures pour les cellules métastatiques (**fig.9**). Ces caractéristiques physiques du système lymphatique sont des éléments essentiels mais non suffisants. En effet, il est désormais prouvé que d'autres facteurs sont nécessaires comme la présence de facteurs de croissance ou de protéines ayant un rôle d'attraction sur les cellules tumorales [Heudel,P., 2012].

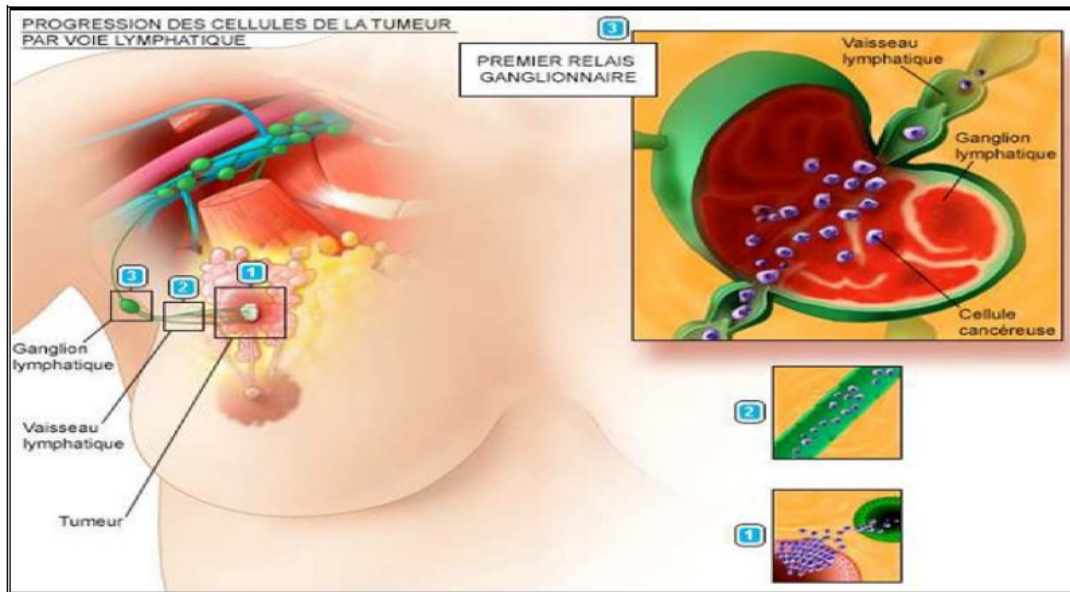


Figure 9 : progression des cellules cancéreuses pas voie lymphatique

Voie sanguine :

La propagation se fait par les veinules et les veines qui drainent la tumeur primitive pour donner des métastases à distance, les plus fréquentes sont : l'os, foie, poumon, plèvre, cerveau. (fig.10)

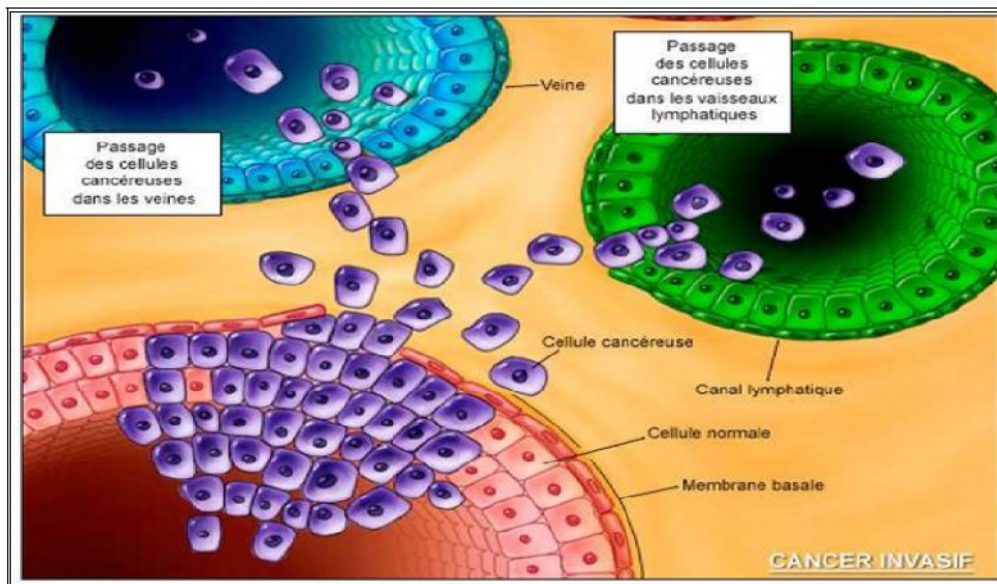


Figure 10: voies de dissémination des cellules cancéreuses

III.2. Les principaux sites métastatiques

- le squelette, avec des métastases essentiellement ostéolytiques,
- l'appareil respiratoire sous la forme de nodules parenchymateux, d'une lymphangite carcinomateuse ou d'un épanchement pleural,
- la peau,
- le foie,
- le cerveau et les méninges.

III.3. Les facteurs pronostiques du cancer du sein métastatique

Le traitement du cancer du sein métastatique est à visée purement palliative. Les durées de survie des patientes sont très variables et dépendent à la fois des caractéristiques de la tumeur primaire et de la situation clinique au moment des métastases.

III. 3.1. Facteurs cliniques

Ils correspondent à des caractéristiques de l'état clinique des patientes lors du diagnostic de la maladie métastatique. Ils comprennent l'âge, l'état clinique, le nombre et le site des métastases, l'intervalle libre, la chimiothérapie adjuvante ainsi que la réponse au traitement.

- L'âge

Certains auteurs décrivent une évolution plus rapidement péjorative chez les patientes les plus âgées ; néanmoins des formes plus agressives sont observées chez les patientes les plus jeunes [Nielsen, D et al. (2001)-Chang, J et al. (2003)].

- Nombres et sites métastatiques

Le nombre et le type de sites métastatiques ont un rôle prépondérant dans l'évolution de la maladie : plus le nombre de sites, de localisations au sein d'un même site ou de métastases augmente, plus le pronostic s'aggrave [Goldhirsch, A et al. (1995)-Pierga, JY et al. (2001)]

Les localisations non viscérales telles que la peau, les parties molles et l'os ont un meilleur pronostic que les localisations viscérales. [Alexieva-Figusch, J et al. (1988)-Kramer, JA et al. (2000)].

Les principales localisations viscérales sont le foie, les poumons et le cerveau.

- Intervalle Libre

L'intervalle libre est défini comme le délai séparant la date de diagnostic de la tumeur primaire et la date d'apparition des métastases. Plus un intervalle libre est long, meilleur est le pronostic, indépendamment du type de métastases (cutanées, osseuses,

viscérales). [Chang, J et al. (2003)].

Un intervalle libre court (<6mois) peut traduire une résistance au traitement adjuvant et/ou une cinétique de prolifération rapide.

- Chimiothérapie adjuvante

Un antécédent de chimiothérapie adjuvante est un facteur péjoratif retrouvé par plusieurs auteurs. [Venturini, M et al. (1996)]. Il est associé à une diminution de l'efficacité de la chimiothérapie lors de la phase métastatique, suggérant l'existence préalable ou l'induction de mécanismes de résistance à la chimiothérapie.

- Réponse au traitement de première ligne

Une réponse objective (partielle ou complète) à une chimiothérapie de première ligne est un facteur pronostique indépendant favorable. [Pierga, JY et al. (2001)].

III. 3.2. Facteurs histologiques

Certaines caractéristiques histologiques de la tumeur primaire sont des facteurs pronostiques majeurs lors de la phase métastatique. Des informations telles que le statut des récepteurs hormonaux ou l'expression de l'oncogène HER-2 sont également des facteurs prédictifs de la réponse à des traitements spécifiques. [Colozza, M et al. (2007)].

- L'envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire loco-régional ainsi que le nombre de ganglions atteints initialement est corrélé avec un moins bon pronostic en phase métastatique. [Clark, GM et al. (1987)-Rack, B et al. (2003)].

Ce facteur pourrait traduire une agressivité tumorale plus importante.

- Le grade histo-pronostique

Le grade SBR permet de mesurer la prolifération tumorale, qui lorsqu'elle est enlevée, est corrélée avec une survie globale plus courte.

- Les récepteurs hormonaux

L'expression par la tumeur mammaire des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP) est le principal facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie. [Anonyme., (1998)]. La négativité de ces récepteurs a été décrite comme péjorative dans plusieurs séries.

- La surexpression de l'oncogène HER-2

La protéine *Human Epidermal growth factor Receptor protein 2* (HER-2) est une glycoprotéine membranaire présente à la surface des cellules cancéreuses mammaires. Elle

appartient à la famille HER, qui est une sous-famille de récepteurs aux facteurs de croissances épidermiques (Erb-2), eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire. La surexpression de la protéine HER-2 est présente dans environ 25 à 30% des cancers du sein. Cette surexpression représente un facteur de mauvais pronostic au stade métastatique. [Slamon, DJ et al. (1989)-Muller, V et al. (2004)]. Et un facteur prédictif de mauvaise réponse à l'hormonothérapie [Ross, JS et al. (1998)] La surexpression de HER-2 est un facteur prédictif de réponse à l'anticorps monoclonal anti- HER-2 : le trastuzumab, ainsi qu'à l'inhibiteur des récepteurs couplés aux tyrosine-kinases qui cible HER-2 : le lapatinib. [Whenham, N et al. (2008)]. L'expression de cet oncogène serait également associée à un risque accru de métastases cérébrales. [Tham, YL et al. (2006)].

III. 4. Traitement

Le traitement du cancer du sein dépend du stade de la maladie, il repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.

Le cancer du sein est une maladie générale qui doit bénéficier d'un traitement locorégional, et d'un traitement systémique (général).

III. 4.1. Traitement locorégional : repose sur :

-la chirurgie : l'exérèse chirurgicale dépend du stade et du potentiel évolutif de la tumeur. Le traitement conservateur est indiqué dans les stades précoces de la maladie, cependant le traitement radical (ablation de la totalité de la glande mammaire) est l'apanage des formes localement avancées. Elle peut être indiquée dans les stades métastatiques (exérèse des nodules hépatiques, pulmonaires, cérébraux chez les patients en état général conservé)

-la radiothérapie : est un traitement locorégional utilisant des rayons ciblés pour détruire les cellules tumorales et ce en lésant leurs chromosomes ce qui bloque leur division et induit la mort cellulaire. Elle peut être :

*Curative après la chirurgie et la chimiothérapie pour les stades précoces

*Palliative, à visée antalgique, ou décompressive en cas des métastases osseuses ou cérébrales.

III. 4.2. Traitement systémique :

-la chimiothérapie : le cancer du sein est l'un des cancers les plus chimio-sensibles

La chimiothérapie peut être utilisée avant la chirurgie (néo-adjuvante) (**Annexe 6**) pour réduire la taille de la tumeur et permettre ainsi un traitement chirurgical conservateur, après la chirurgie (adjuvante) c'est la principale arme thérapeutique des stades métastatiques.

-Hormonothérapie : est indiquée pour les tumeurs à récepteurs hormonaux positifs. Le but de l'hormonothérapie est de priver les cellules tumorales de cette influence hormonale inhibant ainsi la prolifération tumorale et/ou entraînant la mort des cellules cancéreuses

-La thérapie ciblée : l'amplification du gène et donc surexpression du récepteur de facteur de croissance HER2 dans certains cancers du sein a conduit au développement d'un traitement ciblé.

IV. MRQUEURS TUMORAUX SERIQUES ET CANCER DU SEIN

IV. 1. Définition des marqueurs tumoraux sériques

Les marqueurs tumoraux sériques sont des molécules chimiquement définies ou non, synthétisées par le tissu tumoral, produites dans la tumeur et secrétées dans le sang et qui sont dosables dans les liquides biologiques. Pour le cancer du sein, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) a été pendant longtemps le seul marqueur circulant utilisé. Actuellement, les marqueurs les plus utilisés sont ceux qui mesurent le niveau circulant de fragments de MUC1-polymorphic epithelial mucin (MUC1-PEM) : cancer antigen (CA) 15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA), CA 27-29, CA 549 etc. Le CA 15-3 est le marqueur sérique le plus spécifique utilisé dans le cancer du sein.

IV. 2. Marqueur biologique CA15-3

Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante dans le sang, appartenant à la famille des mucines. Elle est surexprimée par les cellules tumorales. Ce marqueur apporte une aide dans le suivi thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein et dans la détection d'une récurrence après la rémission. La valeur moyenne du dosage supérieure à 30U/ml est liée au stade d'extension de la lésion.

Structure et fonction:

Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante de type mucine définie par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux.

- **l'AcM 115 D8** dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain. [**Hilkens et al. (1984)**]. Il est obtenu par immunisation de souris avec des membranes des globules lipidiques de lait humain. Il reconnaît l'antigène de différenciation situé à la surface des cellules épithéliales de la glande mammaire. Il se lie à une glycoprotéine appelée MAM-6 présente sur la plupart des cellules épithéliales normales et cancéreuses de plusieurs organes (sein, utérus, ovaire, prostate, vessie, estomac, colon et poumon).
- **l'AcM DF3** qui est dirigé contre la membrane de cellules humaines du cancer du sein (MCF7) issues d'une tumeur mammaire humaine. [**Kufe et al. (1984)**]. Il est obtenu à partir de souris immunisées avec une lignée cellulaire (MCF-7) d'un carcinome du sein métastatique humain. Il reconnaît un autre épitope du complexe MAM-6. Cet épitope est présent au pôle apical des cellules épithéliales mammaires les plus différenciées et dans le cytoplasme des cellules moins différenciées. L'antigène DF3 est mis en évidence également dans le cytoplasme des tumeurs malignes de l'ovaire et au pôle apical des tumeurs bénignes de l'ovaire.

Il est le produit de gène MUC-1, localisé sur le chromosome 1 (1q21-24), qui code une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 400 kDa, la polymorphic epithelial mucin (PEM). Les produits d'expression du gène MUC-1 sont impliqués dans :

- l'activation du système d'oncogènes RAS. [**Baruch,A et al. (1997)**].
- l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire. [**Regimbald,LH et al. (1996)**].
- l'immunosuppression. [**Pichon., (1998)**].
- la chimiorésistance à certains médicaments cytotoxiques. [**Ren et al. (2004)**].

Seuil et demi-vie biologique:

La valeur limite du CA15-3 sérique chez le sujet sain est de 25 à 30U/ml et sa demi-vie plasmatique est comprise entre 8 et 10 jours. [**Riedinger,JM.,(2010)**].

Spécificité:

Des taux élevés de CA15-3 peuvent être observés dans diverses pathologies bénignes et malignes. [**Riedinger,JM.,(2010)**].

Sensibilité:

Au moment du diagnostic initial, la sensibilité du CA15-3 est faible et ne dépasse pas

25% des cancers du sein non métastatiques. L'incidence de taux élevés de CA15-3 est corrélée au stade d'extension de la lésion : elle passe de 7 % pour les stades I à 17 % pour les stades II, 64 % pour les stades III et près de 67 % pour les stades IV. [Kallioniemi,OP et al. (1988)].

Variations physiologiques:

Les causes de variations physiologiques des taux de CA15-3 sont rares. L'âge, le sexe, le tabagisme, la lactation, la période du cycle sont sans incidence sur les taux sériques de CA15-3. [Anaes., (1997)].

En revanche, la grossesse s'accompagne parfois d'élévations de CA15-3 pouvant atteindre 80 kU/L-1. Cette augmentation serait due à des modifications de la glande mammaire entraînant une augmentation de la sécrétion des mucines. [Riedinger,JM et al. (2002)].

Variations pathologiques:

La faible sensibilité du CA15-3 ne permet pas de l'utiliser au moment du diagnostic, ni au moment d'une récurrence locale, mais à ce moment son intérêt est pronostic, en effet, 90% des patientes ayant un taux élevé développeront des métastases. Il existe une bonne corrélation entre taux de CA15-3 et évolution de la maladie, la diminution du taux indiquant une bonne réponse au traitement avec une survie plus longue. Les études randomisées ont permis de mettre en évidence la supériorité du CA15-3 par rapport à l'ACE pour le suivi de ces patientes, la meilleure sensibilité étant obtenue par un dosage couplé des deux marqueurs. [Riedinger,JM et al. (2002)].

Le CA15-3 ne peut absolument pas être utilisé comme élément de dépistage des cancers du sein. Il existe sur ce point d'un véritable consensus international. [Anaes., (1998)-ASCO., (2002)].

IV. 3. Augmentation du CA15-3 dans les maladies bénignes

Le taux peut s'élever dans les pathologies suivantes : hépatopathies (cirrhose, hépatite, lithiase), broncho-pneumopathies (Tuberculose, BPCO, infections), pathologie ovarienne bénigne, mastopathie, pathologies auto-immunes, dernier trimestre de la grossesse.

IV. 4. Augmentation du CA15-3 dans les maladies malignes**IV. 4.1. Cancers non mammaires**

- Cancer de l'ovaire (60%)
- Cancer pulmonaire (35%)
- Cancer du pancréas (33%)
- Cancer hépatobiliaire (29%)
- Cancers colorectaux (22%)

IV. 4.2. Cancers mammaires

Chez une femme atteinte de cancer du sein, l'augmentation du CA 15-3 est corrélée au stade de la maladie. 88 à 97% des patientes qui ont un taux élevé au moment du diagnostic vont développer des métastases. Lorsque le développement est purement local, l'élévation du marqueur ne se rencontre que dans 9% des patientes. Lorsque la maladie est métastatique, le dosage est pathologique dans 80% des métastases osseuses, 75% des M. hépatiques; 60% des M. pulmonaires et seulement 23% dans les rechutes locorégionales.

IV. 5. Place du CA15-3 dans le dépistage des cancers du sein

L'analyse de la littérature montre que le CA 15-3 n'est élevé au stade du diagnostic de cancer du sein que dans moins de 30 % des cas (9 % des stades I et 19 % des stades II). [Anaes.,(1998)]. Le taux de CA 15-3 est en fait corrélé positivement à la taille de la tumeur, ainsi qu'à l'envahissement et au nombre de ganglions axillaires envahis. Il est donc rarement élevé lorsque la tumeur est à un stade infraclinique. Par conséquent, le CA 15-3 ne peut absolument pas être utilisé comme élément de dépistage des cancers du sein. Il existe sur ce point d'un véritable consensus international. [Anaes.,(1998)-Sturgeon,CM et al. (2008)]

IV. 6. Place du CA15-3 dans le diagnostic des cancers du sein

Une méta-analyse, regroupant 23 études dont les valeurs seuils varient de 24 à 40 kU/l et publiées entre 1988 et 1998 accorde au CA 15-3 une sensibilité tous stades confondus de 13 à 65 % pour une spécificité comprise entre 87 et 100 %. [Anaes., (1998)]. En dépit d'une excellente spécificité, la faible sensibilité de ce marqueur l'empêche d'être utilisé comme moyen diagnostique des cancers du sein. Toutes les conférences de consensus son unanimes à ce sujet. [Anaes.,(1998)-Sturgeon,CM et al. (2008)].

IV.7. Intérêt de la concentration initiale du CA15-3

L'intérêt de mesurer le taux de CA 15-3 avant tout traitement est de disposer d'une valeur de référence individuelle indispensable pour évaluer l'efficacité d'un traitement et/ou pour réaliser un suivi ultérieur. La détection d'une récurrence biologique est en effet plus précoce si l'on se réfère à la valeur basale de chaque patiente plutôt qu'à un seuil statistique unique. [Anaes.,(1998)-Basuyau,JP et al. (2000)]. Un taux initialement élevé de CA 15-3 est plus fréquemment rencontré dans les formes évoluées que dans les formes localisées de la maladie. [ASCO., (1996)]. La sensibilité moyenne du CA 15-3 est de 9,8 % pour les stades I, 21,5 % pour les stades II, 43,1 % pour les stades III et 76 % pour les stades IV. [Anaes., (1998)]. Une concentration élevée de CA 15-3 est associée préférentiellement à des tumeurs de grande taille (46,2 % des T3-T4 contre 20,2 % des T2 et 13 % des T1), à des envahissements ganglionnaires (29,3 % des N+ contre 11,5 % des N₀) ou à des métastases à distance (88 % des M+ contre 16,9 % des M₀). Si la valeur pronostique de la concentration initiale du CA 15-3 est aujourd'hui admise, son indépendance vis-à-vis des autres facteurs pronostiques (TNM, âge, récepteurs hormonaux, HER- 2...) reste controversée. Pourtant dix études,[Boccaro,C et al. (1998)-Chourin,S et al.(2009)] dont trois récentes [Martín, A et al. (2006)-Chourin,S et al.(2009)], démontrent clairement que la concentration initiale de CA 15-3 est un facteur pronostique indépendant. Une valeur initiale élevée doit donc faire rechercher activement, et avant toute décision thérapeutique, une éventuelle dissémination métastatique dont l'existence est de nature à modifier radicalement la stratégie thérapeutique. [Chourin,S et al.(2009)]. Le seuil discriminatif à prendre en considération, initialement décrit à 50 kU/l [Anaes.,(1998)-Basuyau, JP et al. (2000)] doit être défini pour chaque technique par courbe ROC [Pichon, MF et al. (2007)]. Les recommandations internationales ne sont pas unanimes pour reconnaître le CA 15-3 comme indicateur du risque métastatique. L'Anaes, par exemple, recommande de ne pas doser le CA 15-3 au stade initial de la maladie en dehors d'un protocole de recherche. [Anaes., (1997)]. L'ASCO estime que les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'usage du CA 15-3 dans le staging [ASCO., (1997)] mais, contrairement à l'Anaes, ne déconseille pas le dosage du CA 15-3 dans le bilan pré thérapeutique. En revanche, les SOR préconisent d'inclure les marqueurs dans le bilan initial et de les utiliser comme dosage de référence en présence de facteurs pronostiques péjoratifs [FNCLCC., (2001)]. Dans leur nouvelle version, les SOR précisent même qu'au moment du bilan initial, « une élévation du marqueur peut orienter vers une

thérapeutique générale plutôt que vers un simple traitement local ». [Basuyau, JP et al. (2000)].

IV.8. Place du CA 15-3 dans le suivi biologique du traitement initial d'une maladie localisée

Deux études ont tenté de démontrer l'intérêt du CA 15-3 dans cette indication. Une étude rétrospective a identifié la normalisation du CA 15-3, dans le cas où il est initialement élevé chez des patientes apparemment non métastatiques, comme un index d'efficacité thérapeutique et un facteur de pronostic indépendant. [Boccaro, C et al. (1998)]. Ce résultat est confirmé par une seconde équipe qui montre que la non normalisation du CA 15-3 est un facteur pronostique défavorable. [Pichon, MF et al. (2000)]. Par mille différentes conférences de consensus, seules les recommandations des SOR et de l'EGTM reconnaissent l'utilité du CA 15-3 dans cette indication. [Basuyau, JP et al. (2000)-EGTM., (1999)]. Les SOR précisent que la non normalisation d'un marqueur initialement élevé est une preuve d'inefficacité thérapeutique et un facteur de mauvais pronostic.

IV.9. Place du CA 15-3 dans le diagnostic des récurrences locorégionales ou métastatiques

Les recommandations de l'Anaes, des SOR et de l'ASCO se rejoignent pour préconiser de ne pas pratiquer de dosage de CA 15-3 après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signe d'appel clinique. Il n'est pas, en effet, formellement démontré à ce jour que le traitement précoce des récurrences des cancers du sein, notamment sous forme de métastases, améliore la survie des patients. [FNCLCC., (1996)-Basuyau, JP et al. (2000)-ASCO., (1997)-ASCO., (2000-2001)].

IV.9.1. Récurrences locorégionales

S'agissant du diagnostic des récurrences locorégionales, la plupart des études s'accordent sur le fait que le pourcentage de patientes présentant un taux de CA 15-3 élevé à ce stade de la maladie est faible. [Boccaro, C et al. (1998)-O'Dwyler, PJ et al. (1990)-Coveney, EC et al. (1995)]. Une analyse, portant sur un total de 242 patientes ayant présenté une récurrence locorégionale, accorde au CA 15-3 une sensibilité proche de 20 % .[Anaes., (1998)]. Cette sensibilité médiocre du CA 15-3 pour la détection des récurrences locales n'est pas alarmante dans la mesure où ces sites de première rechute demeurent accessibles à la détection clinique. Le taux de CA 15-3 associé à une récurrence locorégionale est significativement plus élevé si celle-ci est suivie d'une métastase. [Boccaro, C et al. (1998)].

Il existe une relation entre le taux de CA 15-3 lors de la récurrence locorégionale et le délai d'apparition des métastases. [Coveney, EC et al.(1995)]. Au stade de la récurrence locale, un taux élevé de CA 15-3 doit donc inciter à rechercher des métastases à distance synchrones dont l'existence est de nature à modifier la prise en charge de la patiente. [O'Dwyler, PJ et al. (1990)-Basuyau, JP et al.(1993)].

IV.9.2. Récidives métastatiques

De nombreuses études ont montré qu'environ 75 % des premières évolutions métastatiques étaient associées à une élévation significative de CA 15-3. Une méta-analyse, réalisée à partir de 18 études et portant sur un total de 4697 patientes dont 1940 sont porteuses de métastase, accorde à une élévation confirmée de CA 15-3 des valeurs prédictives positive et négative, respectivement, de 92,5 et 85,6%. [Anaes., (1998)]. Il est important de noter que la plupart de ces études utilisent toujours la notion de seuil et non pas celle de cinétique pourtant plus intéressante dans la mesure où celle-ci améliore de façon notable la sensibilité et la spécificité. En effet, le pourcentage moyen de faux-négatifs proche de 30 % (de 7 à 50 % selon les études) [Anaes., (1997)] peut chuter à moins de 10 % si l'on substitue à la notion de taux celle de cinétique. [Anaes., (1998)]. De même, le pourcentage de faux-positifs compris selon les auteurs entre 1 et 11 % [Anaes., (1997)] est probablement à pondérer si on élimine de façon systématique les diagnostics différentiels classiques par des explorations répétées et élargies. La sensibilité du CA 15-3 varie selon la nature du site d'évolution métastatique. [Antoine, E et al. (1994)]. Elle est élevée dans les localisations osseuses (68 à 81 % de CA 15-3 supérieures aux valeurs usuelles), hépatiques (75 %), pulmonaires (50 à 70 %). La sensibilité du CA 15-3 est faible en cas de localisations cutanées, ganglionnaires (15 à 20 %) ou cérébrales. Dans les cas de localisations multiples, la sensibilité du CA 15-3 peut atteindre 91 %. L'élévation du CA 15-3 anticipe le diagnostic clinique et/ou radiologique de la première rechute de délais variables pouvant aller jusqu'à 29 mois (médianes comprises selon les études et les méthodes de dosages de trois à 14 mois). Ces valeurs qui dépendent de la vitesse de croissance de la récurrence (donc du temps de doublement du CA 15-3) sont également à nuancer en fonction du rythme et de la nature des investigations effectuées durant l'élévation du marqueur. Les valeurs prédictives positives varient selon les séries de 60 % pour un suivi inférieur à 14 mois à 75, voire 100 %, quand le suivi médian est de plus de 24 mois. Toutes ces données suggèrent une réelle possibilité de détection précoce des métastases.

IV.10. Intérêt du diagnostic et du traitement précoce des métastases

La question essentielle est celle de l'intérêt éventuel d'un traitement précoce d'un cancer du sein en première évolution métastatique sur la base d'une élévation isolée de marqueurs tumoraux par rapport à l'initiation de ce traitement en phase de syndrome métastatique déclaré. La politique de surveillance des cancers du sein initialement traités dans une optique curative devrait s'inscrire dans une finalité d'amélioration de la survie globale, sinon de l'intervalle libre sans récurrence et de la qualité de vie. En l'absence de traitement potentiellement curateur d'un cancer du sein métastatique, de nombreux auteurs préconisent l'initiation du traitement uniquement en phase métastatique cliniquement symptomatique. Ils argumentent leur position en mettant l'accent sur la toxicité des thérapeutiques instituées et son retentissement sur la qualité de vie qui, en l'absence de gain démontrée sur la survie, ne paraît pas justifier chez une patiente dont la seule note péjorative au moment du traitement reste une suspicion de rechute biologique. Il existe plusieurs études, parfois polémiques, comparant l'intérêt du suivi plus ou moins intensif des patientes après traitement initial d'un cancer du sein, mais celles-ci intègrent rarement l'utilisation des marqueurs. Pourtant, trois études laissent entrevoir un bénéfice possible en termes d'intervalle libre sans récurrence, voire même de survie globale, lié au traitement précoce des métastases sur la base de l'élévation d'un ou de plusieurs marqueurs tumoraux. Dans une première étude portant sur 46 patientes présentant au cours du suivi une élévation isolée et confirmée de CA 15-3 et/ou d'ACE, les résultats à trois ans montrent que le délai entre l'élévation du marqueur et l'apparition des signes cliniques est significativement plus long chez les patientes traitées que chez celles qui ne le sont pas (22 mois contre six mois) [**Jäger, W et al. (1993)**]. Dans une autre étude randomisée portant sur 52 patientes présentant une élévation isolée de MCA en suivi d'un cancer du sein traité, il apparaît après 11 mois de suivi moins de récurrence clinique chez les patientes recevant du tamoxifène à la dose de 20 mg/j (0/23) que chez celles qui n'en reçoivent pas (7/29). [**Kovner, F et al. (1994)**]. Cette différence disparaît à cinq ans. [**Merimsky, O et al. (1997)**]. Enfin, dans une étude rétrospective italienne du même type, 28 patientes ont reçu un traitement précoce dès l'élévation isolée d'un marqueur (ACE, TPA, CA 15-3) alors que 22 n'ont rien reçu. [**Nicolini, A et al. (1997)**]. La survie globale mesurée à partir de la chirurgie initiale ou du traitement de rattrapage est significativement plus longue chez les patientes traitées précocement. Bien que ces études montrent toutes les trois un bénéfice lié au traitement, aucune n'emporte complètement l'adhésion du fait de leurs biais méthodologiques (faible effectif et caractère rétrospectif de la troisième étude). La mise en

place d'essais indispensables pour répondre à ces questions n'est pas aisée. D'un point de vue éthique, il est en effet bien difficile d'expliquer à une patiente qu'en cas d'élévation du marqueur, elle sera tirée au sort pour savoir si elle sera traitée ou non. Par ailleurs, il serait souhaitable d'affiner ce type d'essai pour qu'il tienne compte de la relation reliant la cinétique de croissance tumorale à la qualité de la réponse thérapeutique. La plupart des drogues anticancéreuses sont en effet plus actives sur les cellules en prolifération que sur les cellules quiescentes.

L'analyse de cinétique d'obtention de la réponse thérapeutique a d'ailleurs démontré que le taux de réponses objectives à la chimiothérapie est d'autant plus élevé et le moment d'obtention d'autant plus précoce que la cinétique de croissance tumorale est plus rapide ; et cela même si la signification pronostique péjorative d'une cinétique de croissance rapide n'est pas totalement effacée par la qualité de la réponse à la chimiothérapie. La valeur du temps de doublement du CA 15-3 (mesuré au moment de la croissance exponentielle du marqueur), indicatrice de la vitesse de croissance de la récurrence, pourrait être un argument pour discuter de l'institution d'un traitement précoce et de ses modalités : chimiothérapie classique, chimiothérapie intensive ou encore hormonothérapie, cette dernière pouvant être réservée aux récurrences à croissance plus lente que l'on sait généralement plus hormonodépendantes.

IV.11. Place du CA 15-3 dans le suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase

L'intérêt potentiel du taux de CA 15-3 lors de la découverte de la métastase a été peu étudié. Il semble que la concentration du marqueur à ce stade de la maladie ne soit pas un élément pronostique de réponse au traitement. [Anaes., (1998)]. En revanche, beaucoup d'études ont tenté de corréler l'évolution des taux de CA 15-3 durant le traitement des métastases à l'efficacité de ce dernier. Elles ont été confrontées à différents problèmes : difficulté de mesurer certaines cibles (surtout lorsque celles-ci sont osseuses), existence de réponses cliniques dissociées (réduction de la cible initiale et apparition simultanée d'une nouvelle cible) ou survenue d'effets pointes observés en phase initiale d'un traitement systémique (augmentation transitoire du marqueur liée à une lyse massive des cellules tumorales, variable en intensité et en durée qui peut être difficile à différencier d'une réelle progression tumorale)

Par ailleurs, chaque étude parue sur le sujet utilise ses propres définitions de progression, rémission et stabilité biologique. La plupart des investigateurs proposent le seuil de 25 % de variation du taux de CA 15-3 pour prédire la progression de la maladie.

[Schoorman, JJ et al. (1996)-Blijlevens, NM et al. (1995)]. Ces données ont d'ailleurs été reprises dans les propositions du Working Group in TumourMarkers Criteria ISOBM, seules règles officielles parues à ce sujet, qui définit les critères d'évolution biologique ainsi: hors traitement : augmentation régulière sur trois dosages consécutifs ; sous traitement : progression en cas d'augmentation de plus de 25 %, rémission partielle en cas de diminution de plus de 50 %. [Bonfrer, JM., (1990)]. En dépit de ces difficultés, les données de la littérature suggèrent une forte corrélation entre la réponse au traitement de la métastase et les variations du taux de CA 15-3. [Anaes., (1998)-ASCO., (1996)-Antoine, E et al. (1994)-Martoni, A et al. (1995)-Blijlevens, NM et al. (1995)-Willsher, PC et al. (1995-1996)]. Ces études montrent en effet un pourcentage de corrélations clinicobiologiques de 66 % en cas de réponse, de 73 % en cas de stabilité de la maladie et de 80 % en cas de progression de la maladie. Ces résultats plébiscitent l'utilisation du CA 15-3 comme indicateur d'efficacité thérapeutique, notamment pour les localisations difficilement évaluables par la clinique telles que les métastases osseuses.

Le CA 15-3 est reconnu par l'Anaes comme étant un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique lors du suivi d'une rechute d'une métastase [Anaes., (1997)]. L'ASCO et différents groupes européens (ESMO, EGTM) précisent qu'en l'absence de maladie mesurable l'augmentation du CA 15-3 peut être utilisée pour signifier un échec thérapeutique. [EGTM., (1999)-Molina, R et al. (2005)-Kataja, VV., (2005)-Pestalozzi, B et al.(2008)]. Enfin, les SOR confirment l'intérêt du CA 15-3 comme reflet de l'efficacité thérapeutique en phase métastatique [Anaes., (1998)]. Bien que le consensus actuel en termes d'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique s'appuie sur la notion de variation relative des taux de CA 15-3, l'interprétation du signal peut être encore beaucoup plus précise si elle s'appuie sur la notion de cinétique de marqueur en intégrant l'analyse des courbes d'évolution individuelle du CA 15-3 et le calcul du ou des temps de demi-vie. La généralisation de cette méthode interprétative est subordonnée à la découverte d'un traitement curateur de la maladie métastatique ou à l'existence d'alternatives thérapeutiques enthousiasmantes.

Il apparaît donc :

- Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le dépistage précoce du cancer du sein
- Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le diagnostic du cancer du sein
- Le dosage initial avant traitement est indispensable : pronostic et suivi du traitement.

- Son intérêt est réel dans le suivi des patientes traitées : l'évolution du CA 15-3 est bien corrélée à la réponse clinique (80 % avec possibilité d'une augmentation transitoire par lyse cellulaire / effet pointe qui signe l'efficacité du traitement). La fiabilité dépend du taux initial et de la vitesse de décroissance.
- L'élévation du CA 15-3 précède de plusieurs mois l'apparition de signes cliniques de métastases. On peut donc estimer qu'un dosage réalisé régulièrement permettrait de détecter précocement près de la moitié des récives. [Mathelin,C et al. (1999)].

I. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle et analytique qui a été réalisée respectivement au service d'oncologie médicale du CHU de Constantine et au laboratoire de recherche de biologie et génétique moléculaire.

Notre étude s'est déroulée en deux étapes :

Première étape

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, concernant les dossiers de 58 patientes atteintes d'un carcinome du sein métastatique prouvé histologiquement qui ont été admises au service d'oncologie médicale entre Janvier 2014 et Mai 2015. Les caractéristiques épidémiologiques cliniques et histologiques recueillies ont été rapportées et analysées. Les caractéristiques épidémiologiques ont concerné, l'état civil des patientes, les coordonnées téléphoniques, les adresses, l'âge, les antécédents personnels et familiaux, l'évolution et les signes d'apparition de la maladie. Nous avons également rapporté les caractéristiques de la tumeur (localisation par rapport au sein, siège au niveau des quadrants, taille, type histologique, et classification TNM, site de métastases, nombre de métastases, récepteurs hormonaux, marqueurs biologiques particulièrement le CA 15-3, le Her2).

Deuxième étape

Une seconde étude prospective observationnelle et analytique a été réalisée chez trois patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Chez lesquelles un interrogatoire médical et un prélèvement sanguin ont été effectués.

II. Objectif de l'étude :

L'objectif de notre travail est d'étudier la corrélation entre le site des métastases, leur nombre multiples ou unique et le taux plasmatique du marqueur tumoral biologique CA 15-3 dans le cancer du sein métastatique.

III. PATIENTES ET METHODES

III.1. Patientes

☐ Recrutement des patientes

Les patientes incluses dans notre étude ont répondu aux critères suivants :

➤ Critères d'inclusion

- Patientes atteintes d'un carcinome du sein métastatique, soit d'emblées à la découverte de la maladie ou présentant des rechutes à distance après traitement
- Age > 18 ans
- Etat général conservé ($PS \leq 2$)

- Avant tout traitement des métastases
- Consentement éclairé signé par les patientes

➤ **Critères de non inclusion**

- Carcinome du sein non métastatique
- Carcinome du sein métastatique en cours de traitement ou traité avant le dosage du CA15-3.
- Malades présentant un deuxième cancer outre que celui du sein.

III.2. Méthodes :

❑ Le prélèvement sanguin :

Nous avons réalisé le prélèvement sanguin chez 3 patientes. Nous avons également répertorié la valeur du taux du CA15-3 (valeur initiale avant tout traitement) à partir des dossiers médicaux de 58 patientes recrutées au service d'oncologie médicale du CHUC durant 2013, 2014, et le premier semestre 2015 (les dossiers ont été choisis en fonction de la technique du dosage du CA 15-3 qui est la même que celle réalisée au laboratoire dont nous avons effectué notre travail).

Le prélèvement sanguin destiné au dosage du CA 15-3 a été recueilli à partir du sang total périphérique (5 à 10 ml), dans des tubes héparinés (on peut utiliser aussi des tubes EDTA)

Les prélèvements ont été réalisés, après avoir eu le consentement du patient, par des infirmiers du service d'oncologie médicale du CHU de Constantine 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'identification des tubes a été réalisée en mentionnant le nom, le prénom du sujet prélevé et le service d'oncologie médicale sur les étiquettes des tubes.

❑ Le Questionnaire

Un questionnaire comprenant toutes les données épidémiologiques et cliniques a été établi pour la population d'étude. Tous les renseignements nécessaires ont été enregistrés, à partir du dossier médical et de l'interrogatoire avec les patientes.

❑ Techniques de dosage du CA15-3

Après avoir effectué les prélèvements en respectant les critères cités précédemment, on obtient le sang capillaire ou veineux. Le sang prélevé est acheminé au laboratoire Central de Biochimie pour réaliser le dosage plasmatique du marqueur tumoral CA15-3.

➤ **Séparation du sérum :**

- Le sang total est centrifugé pendant 5 minutes à 400rpm pour obtenir le sérum.
- le volume nécessaire est 20 µl de sérum ou de plasma



Figure 11 : résultat après centrifugation (tube EDTA)

➤ **Conservation :**

Les échantillons conservés à 2-8°C sont stables pendant 24h, alors qu'à -25°C ils peuvent être conservés pendant 12 mois.

➤ **Dosage du CA15-3**

Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour déterminer le taux du marqueur tumoral CA15-3, dans notre étude le taux du CA15-3 a été déterminé suivant un dosage immuno-chimiluminescent enzymatique en phase solide dans, L'IMMULITE 2000 XPI



Figure 12 : Système d'immuno-analyse IMMULITE 2000 XPi

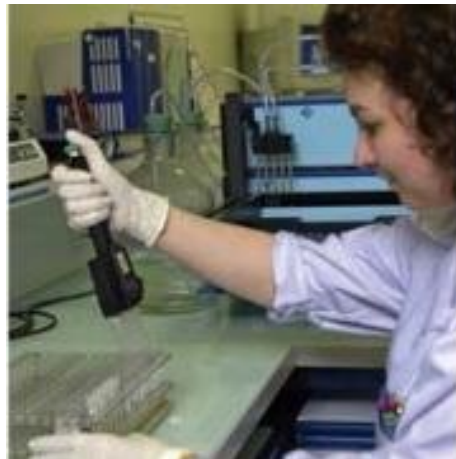


Figure 13 : distribution des réactifs pour doser le marqueur CA15-3



Figure 14 : préparation des échantillons de sérum avec un automate

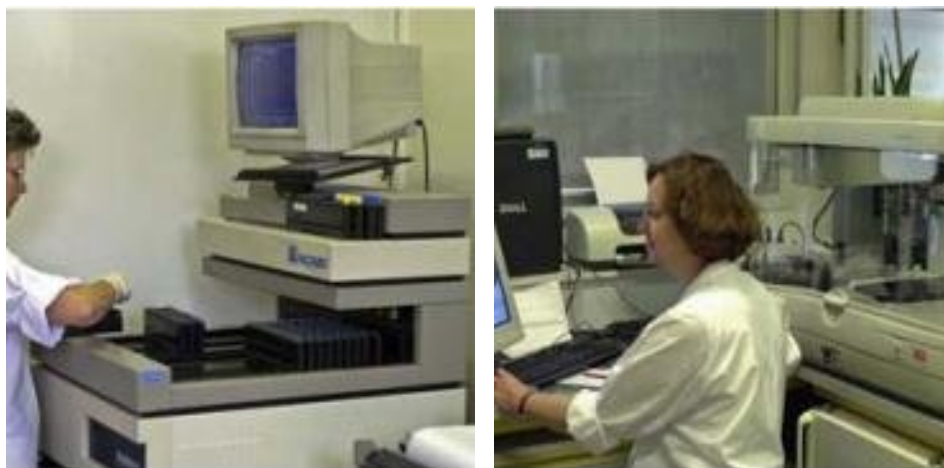


Figure 15 : réalisation des dosages par un automate capable de doser un marqueur en comptant la radioactivité d'un réactif de mesure

Le dosage des marqueurs tumoraux doit se faire dans le même laboratoire. En effet, les laboratoires d'analyses biologiques n'utilisent pas tous les mêmes réactifs de capture et de mesure. De ce fait le résultat du dosage de marqueur effectué sur le même échantillon de sang peut être légèrement différent d'un laboratoire à l'autre d'où la nécessité de réaliser, tous les dosages pour la même patiente dans le même laboratoire.

□ Analyse statistique

Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel SPSS.

I. Résultats :

Nous avons recensé 58 dossiers de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, diagnostiquées au service d'oncologie-médicale du CHU Benbadis de Constantine en 2013,2014 et 2015, correspondant respectivement à 15 cas en 2013, 27 cas en 2014 et 16 cas en 2015, originaires de différentes wilayas. Ce travail a été réalisé pendant une période de trois mois.

I. 1. Les caractéristiques épidémiologiques:

L'âge :

Dans notre série d'étude, l'âge des malades varie de 21ans à 80ans, la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 51ans et 60ans (29,31%) suivie par la tranche d'âge (41-50) (27,59%)

Tableau 3 : répartition des patientes selon l'âge

Age	Effectifs	Pourcentage %
[21-31]	1	1.73
[31-40]	12	20.69
[41-50]	16	27.59
[51-60]	17	29.31
[61-70]	3	5.17
[71-80]	9	15.51
Total	58	100

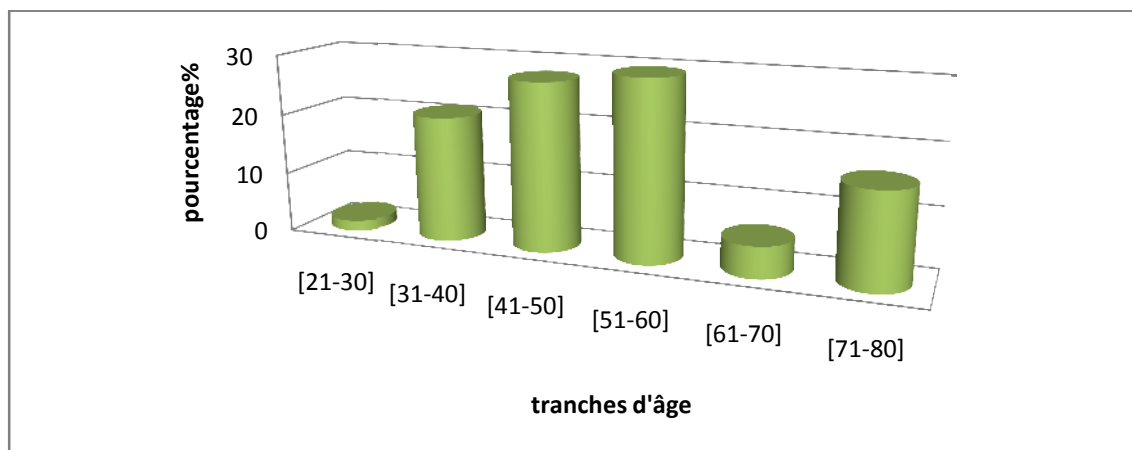


Figure 16 : répartition des patientes selon l'âge

Activité génitale :

La répartition des patientes selon la ménopause a montré que 27 patientes (46,55%) étaient non ménopausées alors que 22 patientes (37,94%) étaient ménopausées.

Tableau 4 : répartition des patientes selon l'activité génitale

Activité génitale	Effectifs	Pourcentage%
Ménopausées	22	37.94
Non ménopausées	27	46.55
Non identifier	9	15.51
Total	58	100

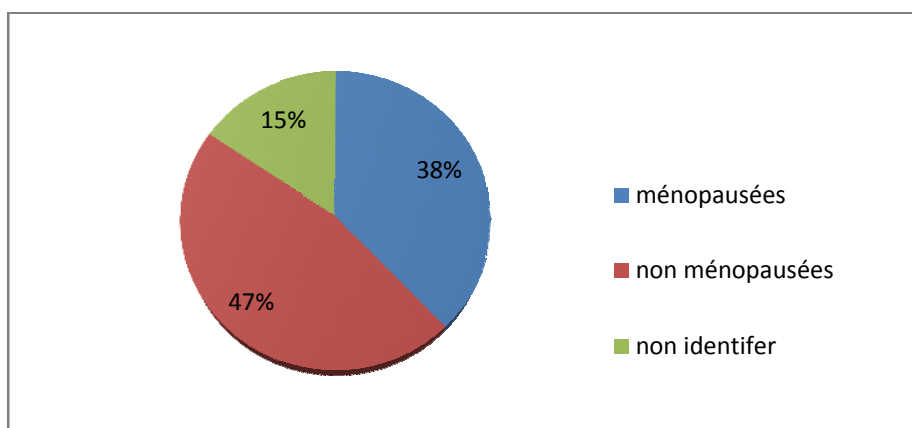


Figure 17 : répartition des patientes selon l'activité génitale

Antécédents familiaux :

Des antécédents familiaux de cancer au premier degré ont été retrouvés dans 13,8% des cas. Les antécédents du cancer du sein ont été retrouvés chez 6 patientes (10,35%)

Tableau 5 : répartition des patientes selon l'existence d'antécédents familiaux

AF	Effectifs	Pourcentage%
RAS (rien à signifier)	32	55.19
Cancer	4	6.90
Cancer du sein	6	10.35
Autres maladies (diabète, leucémie.....)	4	6.90
Non identifier	12	20.66
Total	100	100

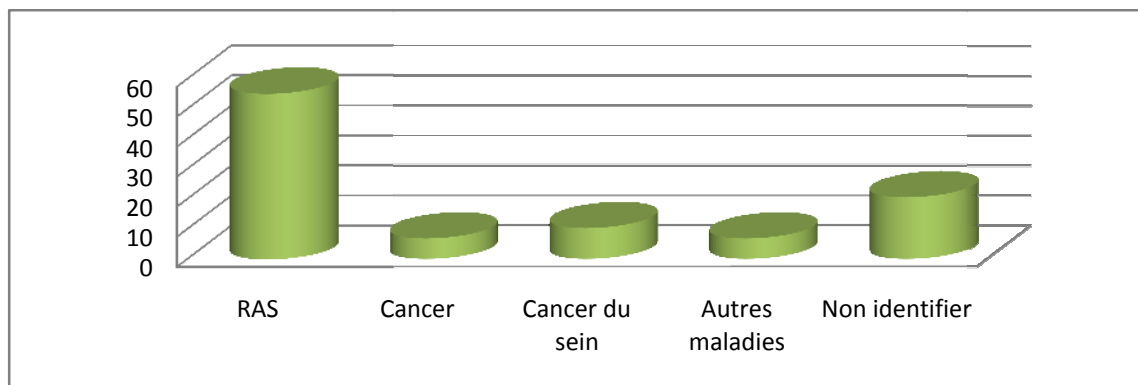


Figure 18 : répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Antécédents personnels :

Des antécédents personnels comme (l’hypertension artérielle, diabète...) ont été précisés chez 27,59% des cas alors que 50% des cas ne présentaient aucune maladie.

Tableau 6 : répartition des patientes selon antécédents personnels

AP	Effectifs	Pourcentage%
RAS	29	50
Autres maladies (HTA, Allergie.....)	16	27.59
Non identifier	13	22.41
Total	58	100

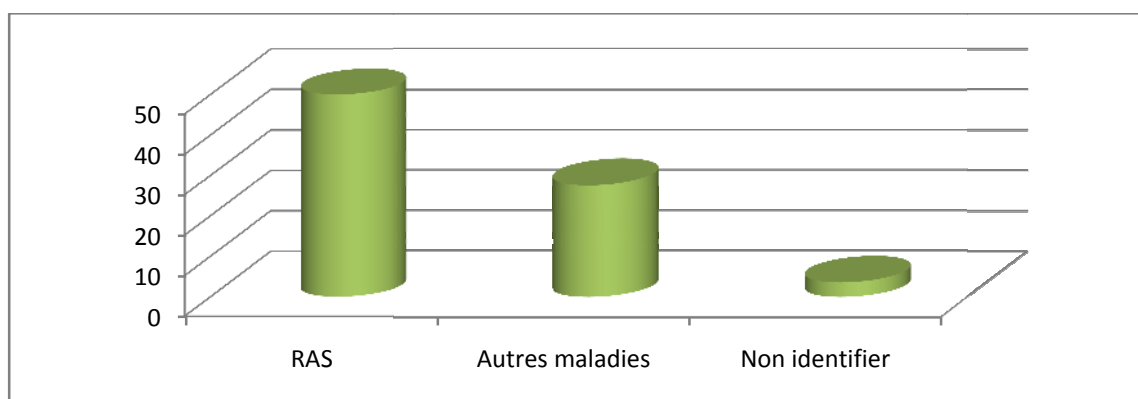


Figure 19 : répartition des patientes selon les antécédents personnels

I. 2. Caractéristiques cliniques :

Localisation de la tumeur :

La localisation de la tumeur au niveau du sein gauche était prédominante dans 50% des cas versus 43,10% à droite. Alors que la bilatéralité n’a été trouvée que chez 6,90% des cas.

Tableau 7 : répartition des patientes selon le siège de la tumeur

Siège de la tumeur	Effectifs	Pourcentage%
Sein gauche	29	50
Sein droit	25	43.10
Bilatéral	4	6.90
Total	58	100

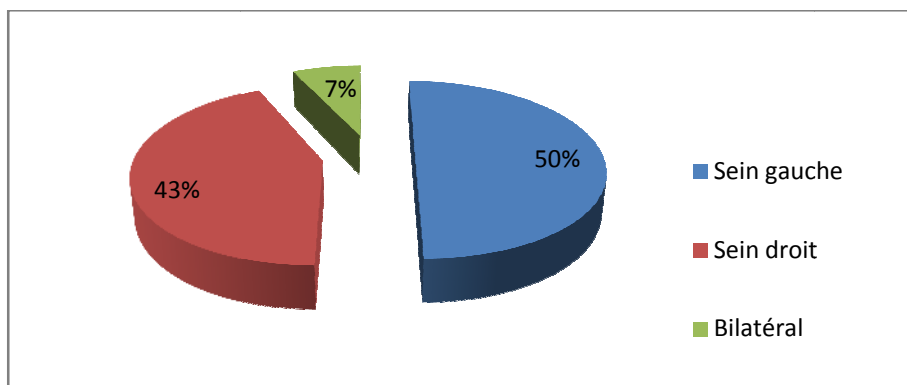


Figure 20 : répartition des patientes selon la localisation de la tumeur

Type histologique :

Dans notre série, Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique prédominant dans 70,68 % des cas.

Tableau 8 : répartition des patientes selon le type histologique

Type histologique	CCI	CM	CLI	ADK infiltrant	phyllode	Non identifié	Total
Effectifs	41	5	2	4	1	5	58
Pourcentage %	70.68	8.62	3.44	6.90	1.73	8.62	100

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant, CM : Carcinome Médullaire, CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant : ADK : Adenocarcinome, NI : Non Identifié

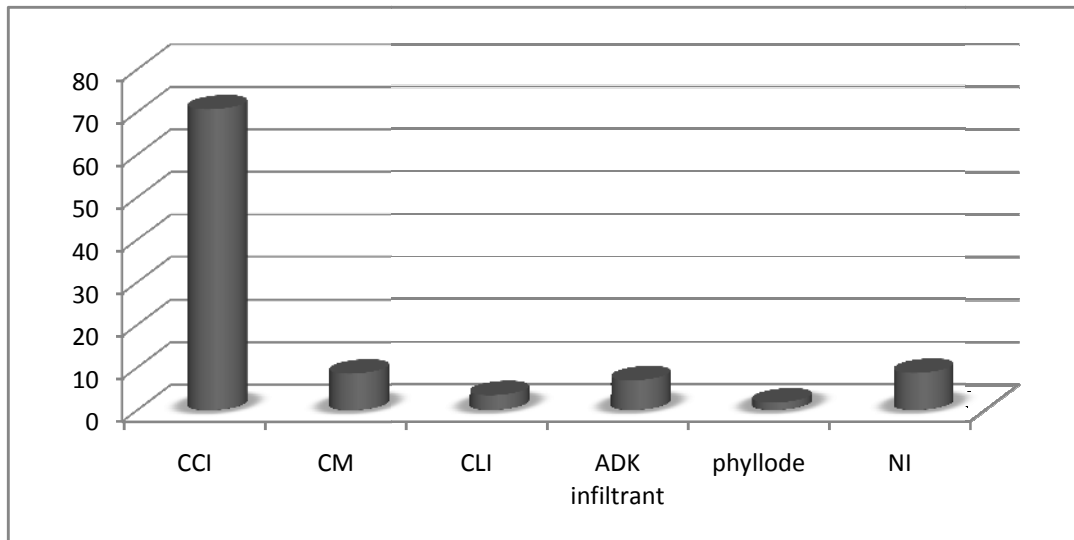


Figure 21 : répartition des patientes selon le résultat de l'histologie

Grade histologique :

Le grade II était le plus fréquent représentant chez 35 patientes (60,35%) des cas, le grade III (22,41%) puis le grade I (1,73%).

Tableau 9 : répartition des patientes selon le grade histologique

Grade histologique	Effectifs	Pourcentage%
Grade I SBR	1	1.73
Grade II SBR	35	60.35
Grade III SBR	13	22.41
non identifier	9	15.51
Total	58	100

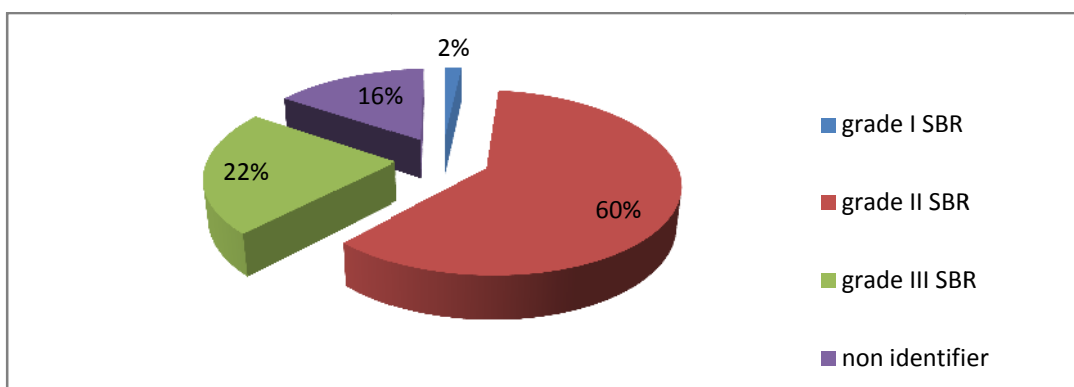


Figure 22: répartition des patientes selon le grade histologique

Récepteurs hormonaux :

Parmi les 58 cas, 50% avaient une surexpression des RH, 14 tumeurs ne les sur-exprimaient pas.

Tableau 10 : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

RH	Effectifs	Pourcentage %
RH (+)	29	50
RH (-)	14	24.14
Non identifier	15	25.86
Total	58	100

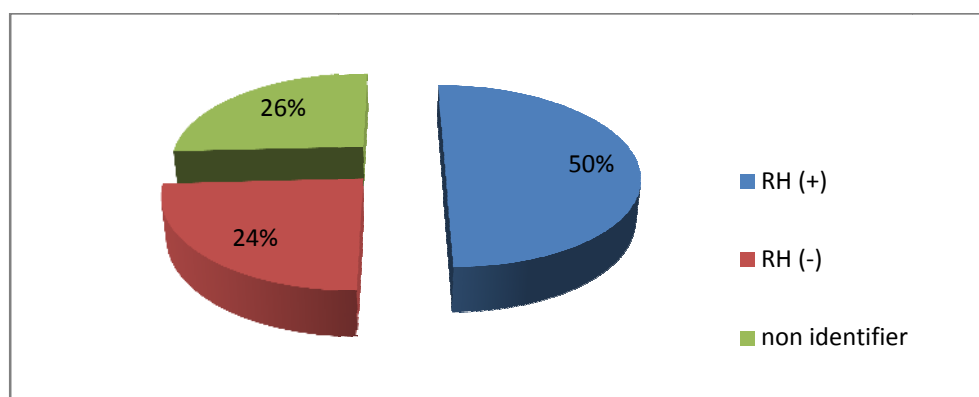


Figure 23: répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

Le statut HER2

On a observé la prédominance du statut HER2 négatif dans (53,45%). En revanche le score 3 qui représente le statut HER2 positif n'a été retrouvé que dans 17,24% des cas.

Tableau 11: répartition des patientes selon le statut HER2

HER2	Effectifs	Pourcentage%
Positif	10	17.24
Négatif	31	53.45
Non identifier	17	29.31
Total	58	100

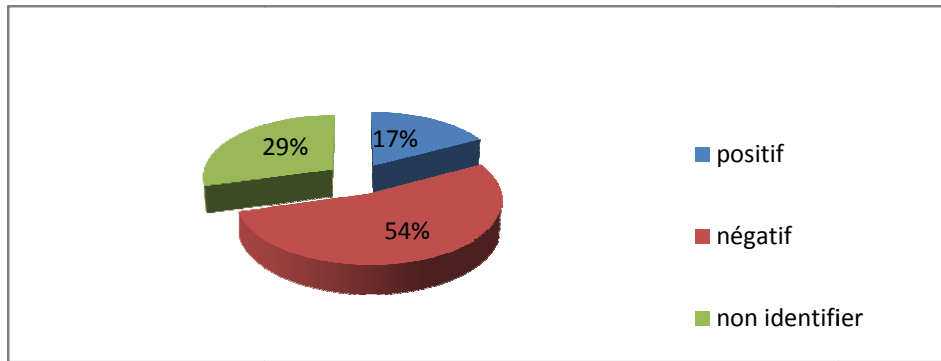


Figure 24 : répartition des patientes selon le statut HER2

Classification TNM :

Toutes nos patientes étaient métastatique (stade IV). Dans la majorité des cas, la taille de la tumeur était supérieure à 3cm. Le principal caractère prit en compte pour prédire l’agressivité et l’évolution d’un cancer est l’atteinte ganglionnaire locorégionale qui constitue le mode métastatique le plus fréquent, le stade N a été évalué chez seulement 12 patientes, il a été (N0) chez une patiente, (N1) chez 3 patientes, (N2) chez 6 patientes et (N3) chez 2 patientes. L’atteinte ganglionnaire n’a pas été précisée chez 46 patientes.

Tableau 12 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur

Taille de la tumeur	Carcinome in situ	T1 >2cm	T2 = 3cm	T3 >3cm	T4 >5cm	Non précise (Tx)
Effectifs	0	1	3	5	3	46
Pourcentage%	0	1.73	5.17	8.62	5.17	79.31

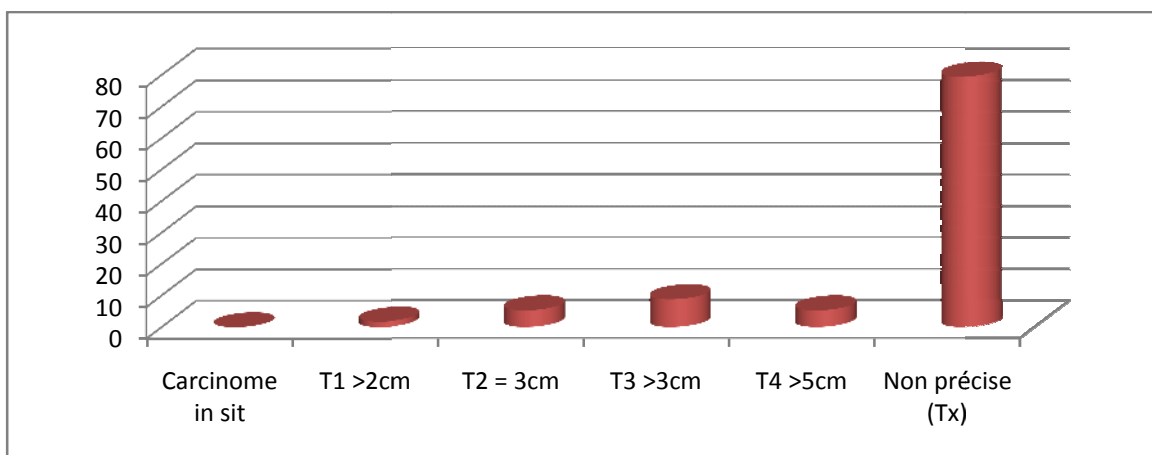


Figure 25 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur

Tableau 13 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

Atteinte ganglionnaire	N0	N1	N2	N3	Non précise (Nx)
Effectifs	1	3	6	2	46
Pourcentage%	1.73	5.17	10.34	3.45	79.31

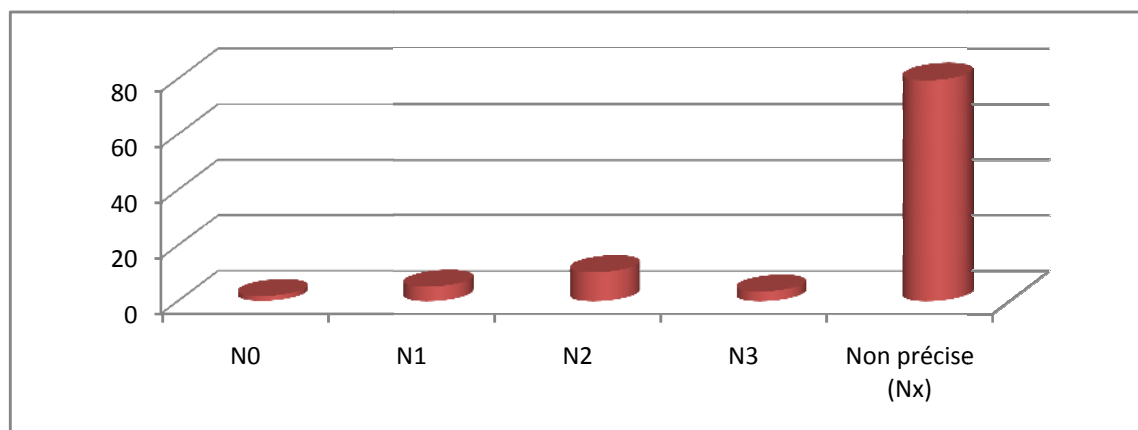


Figure 26 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

Tableau 14 : répartition des patientes selon les métastases

Métastase	M0	M1	Total
Effectifs	0	58	58
Total	0	100	100

Site métastatique :

Dans notre étude toutes les patientes avaient des métastases à distance, 30 patientes (51,73%) présentaient une localisation osseuse secondaire, 9 patientes (15,52%) avaient une métastase hépatique, 2 patientes (3,44%) avaient une métastase pulmonaire et 2 patientes (3,44%) avaient une métastase cérébrale.

Chez 15 patientes (25,87%) les métastases siégeaient sur deux ou même trois sites métastatiques dans 13,80% des cas les patientes présentaient des métastases osseuses et hépatiques, dans 6,90% des cas, elles avaient des métastases osseuses et pulmonaires, dans 1,73% des cas des métastases hépatiques et pulmonaires, et dans 3,44% des les patientes présentaient les trois métastases en même temps (osseuse, hépatique et pulmonaire)

Tableau 15 : répartition des patientes selon le site métastatique

Site	Os	Foie	Poumon	cerveau	Os+Foie	Os + poumon	Os + Foie+Poumon	Foie + Poumon
Effectifs	30	9	2	2	8	4	2	1
Pourcentage%	51,73	15,52	3,44	3,44	13,80	6,90	3,44	1,73

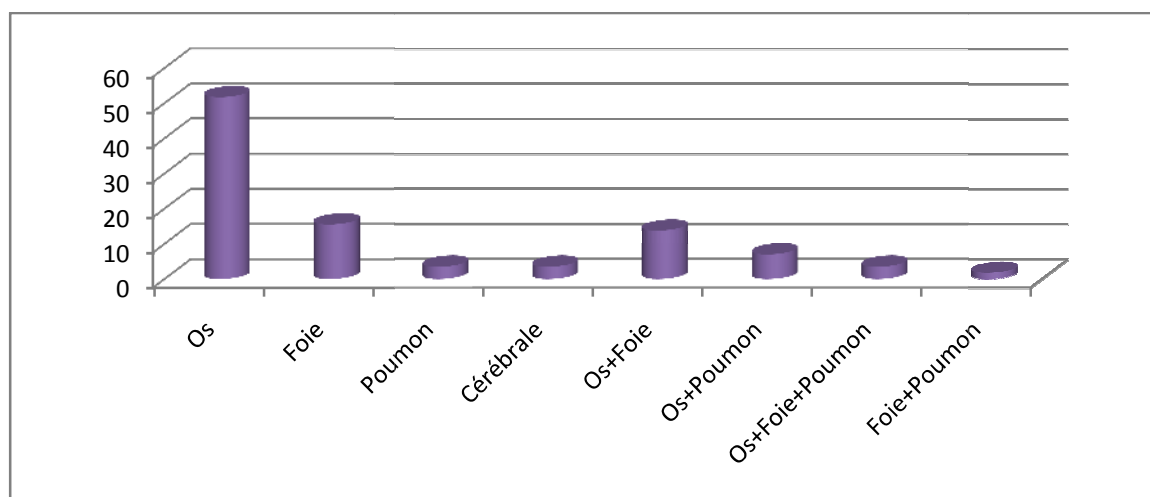


Figure 27 : répartition des patientes selon le site métastatique

I.3. Paramètres biologiques :

CA15-3 :

A) Taux plasmatique du marqueur biologique CA15-3 :

Le taux du marqueur tumoral CA15-3 :

Parmi les 58 patientes atteintes 8 n'ont pas bénéficié du dosage du CA 15-3 en pré-thérapeutique. Le taux plasmatique du CA 15-3 était élevé chez 26 patientes (44,83%), alors qu'il était normal dans 41,38% des cas. La valeur moyenne du CA 15-3 chez les patientes prélevées avant le traitement était de 83,29 UI/ml.

Tableau 16 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3

CA15-3	Effectifs	Pourcentage%
Elevé 30Ui/ml	26	44.83
Normale <30Ui/ml	24	41.38
Non identifier	8	13.79
Total	58	100

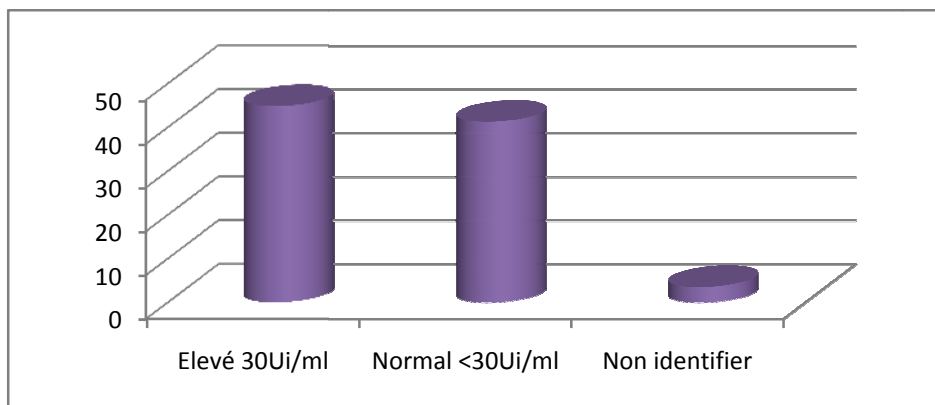


Figure 28 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3

B) Valeur moyenne du CA 15-3 selon le site métastatique, le nombre et l’association des métastases :

La valeur moyenne la plus élevée du CA15-3, selon le site métastatique isolé a été retrouvée dans les métastases osseuses (105,68 UI/ml). Nous avons noté que cette valeur moyenne était très élevée quand les métastases osseuses étaient associées à celles du foie (124,68 UI/ml).

Tableau 17 : valeur moyenne du CA15-3 selon le site métastatique, le nombre et l’association des métastases

Site métastatique	M+Multiple	M+Os	M+poumon	M+ foie	M Os+poumon	M+ Os+foie	M+ Poumon + foie
Valeur moyenne du CA15-3 (UI/ml)	96.55	105,68	52.26	73.27	60.04	124,68	85.55

Valeur de référence du CA 15-3 : 6,00 – 38,00 UI/ml

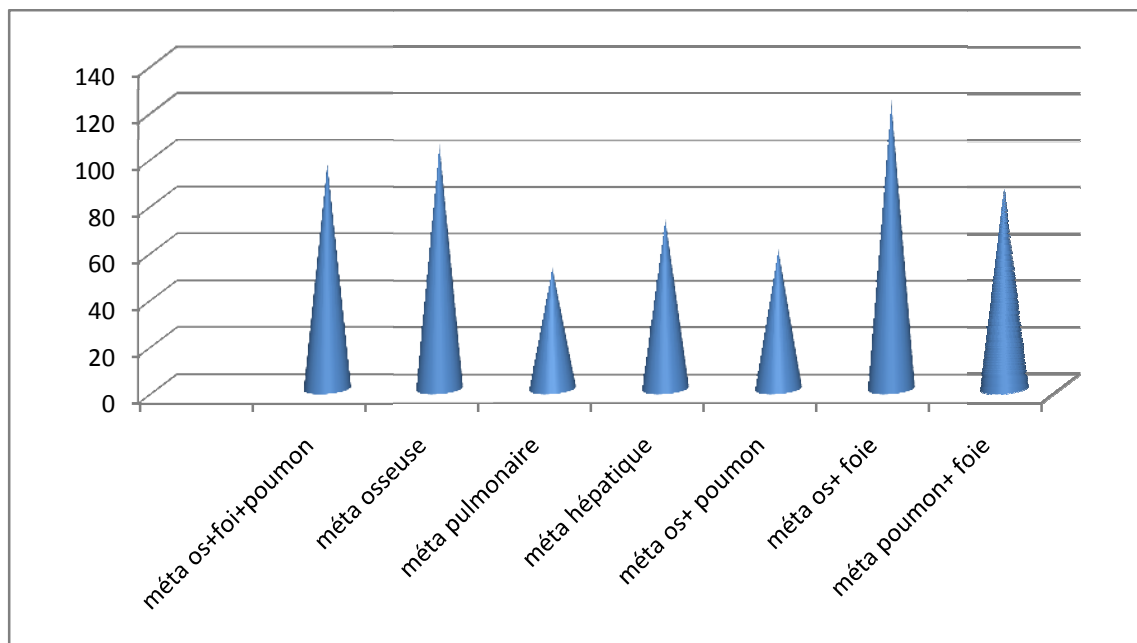


Figure 29 : valeur moyenne du CA15-3 selon le site métastatique,

Le nombre et l'association des métastases

Nous avons prélevé le sang total de 3 patientes (les autres valeurs du CA15-3 ont été étudiées sur les résultats obtenus au niveau des autres laboratoires de biochimie « étatiques et privés » qui ont effectué le dosage du CA 15-3 par la même technique que nous avons utilisé pour nos 3 prélèvements. Nous avons remarqué que le taux du CA 15-3 a été très élevé quand il s'agit des métastases osseuses (107UI/ml). Chez les deux autres patientes qui avaient des métastases pulmonaires et hépatiques le taux plasmatique du CA 15-3 était normal.

Tableau 18 : valeurs du CA 15-3 chez les 3 patientes prélevées au CHUC

patientes	Site métastatique	Taux du CA15-3
Patiente 1	pulmonaire	12,34Ui/ml
Patiente 2	hépatique	12,2Ui/ml
Patiente 3	osseuse	107Ui/ml

II. Discussion

II. 1. Etude des caractéristiques épidémiologique

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et en voie de développement, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge et sa fréquence est plus importante après la ménopause. **[Belkacémi et al. (2010)].**

Dans notre série d'étude, l'âge des malades varie de 20ans à 80ans. La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 51ans et 60ans.

L'étude de (Tahari Z et al) réalisée à Oran, a trouvé que le cancer du sein est plus fréquent entre 45 ans et 55 ans) dans 31% des cas cette fréquence est de 21% entre 55-65 ans. **[Tahari, Z et al. (2009)].**

Nos données se rapprochent des études données arabes. Au Liban, la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 52ans en 2004. En Jordanie, elle était de 53ans en 2005. Au Maroc, elle était de 51ans en 2009. Dans d'autres pays, le cancer du sein atteint des femmes plus jeunes, en Arabie Saoudite, à une moyenne d'âge de 47 ans en 2004, et en Egypte à 46 ans en 2001. **[Lakkis et al (2010)].**

En France, le taux reste faible avant l'âge de 30ans puis croît jusqu'à 75ans ou il atteint 250 pour 100000 femmes par an. L'âge moyen d'apparition du cancer est de l'ordre de 60 ans, sauf dans certaines villes, où l'incidence est particulièrement élevée chez les femmes jeunes. Aux Etats Unis, l'âge moyen est de 60 ans. **[Tardivon., Malhaire., (2009)-Espié et al.(2001)].**

Les femmes ménopausées de notre étude représentaient 37,94% des cas contre 46,55% des cas en pré-ménopause. Maalej M et al ont trouvé que la moitié de leurs patientes étaient ménopausées. **[Maalej, M et al. (1999)].**

L'âge moyen de la ménopause dans l'étude de Merviel P et al était de 50 ans. **[Merviel et al. (2011)].** Selon (Nkondjock A et al), les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque élevé de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3% pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes. **[Nkondjock, A et al. (2005)].**

Les antécédents personnels et/ou familiaux de cancer du sein sont des facteurs de risques très connus dans plusieurs études. [Smigal et al. (2006)-Yasmeen et al. (2010)-Tardivon., Malhaire.,(2009)-Espié et al.(2001)]. Dans notre série d'étude, la présence d'antécédents de parents porteurs d'un cancer du sein a été notée chez presque 11% des cas. Ce résultat se rapproche de celui de (Marpeau O et al). Cependant, d'après (Merviel P et al) la plus grande proportion de prédispositions génétiques (44,8%) a été enregistrée chez les femmes atteintes de cancer du sein canalaire invasif. Les deux tiers de leurs antécédents familiaux de cancer du sein étaient de premier degré (mère, sœur, fille). Selon les mêmes auteurs une étude épidémiologique a montré que le risque augmente de 80% lorsqu'il existe un antécédent au premier degré, de trois fois si deux antécédents du premier degré coexistent, et de quatre fois en cas de trois ou plus d'antécédents. [Merviel, P et al. (2011)].

II.2. Etude des caractéristiques cliniques

Dans notre étude, la localisation tumorale prédominait au niveau du sein gauche (50% vs 43,10%). La localisation au niveau du sein gauche a été décrite par d'autres auteurs comme (Diallo MS et al en 1996) qui ont remarqué une prédominance d'atteinte du sein gauche dans 56,32% des cas. [Diallo, MS et al. (1996)]. Abadie C et al ont retrouvé que la tumeur siégeait au niveau du sein gauche dans 53,8% des cas. [Abadie, C et al. (2002)]. Cependant à Ougadougou (Sano D et al) ont eu plus de localisation à droite (26 atteintes à droite /13 atteintes à gauche). [Sano, D et al. (1997)]. Selon (Diallo MS et al), la prédominance du cancer au niveau d'un sein par rapport à l'autre dépendrait des habitudes d'allaitement. [Diallo, MS et al. (1996)].

Dans notre série les deux seins ont été intéressés par la maladie dans 6,90% des cas. Ce faible pourcentage a été retrouvé dans certaines études. (Maalej M et al) en Tunisie ont enregistré 1,8% de cancers du sein bilatéraux. [Mallej, M et al. (1999)].

Pour la répartition des patientes ayant un cancer du sein métastatique selon le type histologique nous avons noté une nette prédominance du carcinome canalaire infiltrant. Ces données sont bien partagées avec ceux de (Bensouda Y et al) qui ont trouvé une fréquence de 83% du carcinome canalaire infiltrant.

Le carcinome canalaire infiltrant représentait 80% des cancers invasifs du sein dans l'étude de. Le carcinome lobulaire infiltrant représente environ 5 à 15% de tous les cancers du sein. Le carcinome papillaire est rare, sa fréquence est de moins de 2%. Le carcinome colloïde du sein représente approximativement 0,5 à 2% de l'ensemble des cancers du sein. Le

carcinome médullaire typique est une forme clinique particulière par sa rareté, moins de 5% de l'ensemble des cancers mammaires. [Tahari, Z et al. (2009)].

Selon le grade SBR, on a constaté que les tumeurs du grade II étaient majoritaires, ils représentaient 60,35% suivies par celles du grade III et du grade I. Ces résultats sont bien corrélés avec ceux du (Maalej M et al) qui ont noté la même prédominance. [Maleej, M et al. (1999)]. Cependant (Tahari Z et al) ont trouvé une prédominance du grade III suivi par le grade II puis le grade I. [Tahari, Z et al. (2009)].

Abbass F et al ont constaté à partir de leur études, que les proportions des grades SBR II et III sont élevées quelle que soit la tranche d'âge (56% et 29% respectivement) et que l'élévation de ces grades histologiques est corrélée, d'une part avec la taille tumorale (T2 et T3) et d'autre part avec la baisse d'expression des RE (récepteurs oestrogéniques). [Abbass, F et al. (2011)].

Les récepteurs hormonaux sont positifs (+) dans 50% des cas, et négatifs (-) dans 24,14% des cas. Les tumeurs RH+ sont moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH-). Ce statut des récepteurs hormonaux (RH+ ou RH-) est d'autant plus important qu'il conditionne à lui seul la possibilité de proposer ou non une hormonothérapie à la patiente. C'est uniquement lorsque les récepteurs sont présents (RH+) qu'une hormonothérapie est proposée.

La protéine HER2 est négative dans 53,45% des cas, et positive dans 17,24% des cas. Les tumeurs qui surexpriment HER2 ont tendance à être des tumeurs de haut grade de malignité plus susceptible de se propager que les tumeurs qui ne surexpriment pas HER2. Ces résultats concordent avec ceux de (Ginestier C et al) qui ont montré que pour une population de cancer du sein, 73,1% des patientes avaient un statut HER2 négatif. [Ginestier, C et al. (2007)]. Ce taux est également respecté dans plusieurs études, dont (Penault-LLorca F et al) et (Lamy PJ et al) ont trouvé respectivement un pourcentage de 76,4% et 75%. [Penault-LLorca, F et al. (2004)-Lamy, PJ et al. (2010)].

Dans notre étude nous avons noté également un pourcentage élevé des tumeurs classées en T3 qui représentaient 8,62% des cas, suivi par les tumeurs classées en T2 et T4 représentant 5,17%. Les tumeurs classées T1 représentaient 1,73% des cas. Le reste était non identifié dans 79,31% des cas.

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 12 patientes parmi 58. Les métastases ganglionnaires étaient classées en N2 chez la majorité des patientes (10,34%). l'envahissement ganglionnaire N1 est retrouvé chez 5,17% des cas. Le N0 et N3 ne représente que 1,73% et 3,45%.

Les métastases osseuses représentaient la localisation métastatique la plus fréquente dans 51,53% des cas, 15,52% avaient des métastases hépatiques alors que 3,44% présentaient les deux types de métastases pulmonaire et cérébrale. Ainsi, on a trouvé que 25,87% des patientes avaient deux ou même trois types de métastases en même temps (osseuse, pulmonaire et hépatique)

II.3. Etude des paramètres biologiques

La valeur sérique du CA 15-3 est généralement corrélée au stade de la maladie cancéreuse du sein. Plus le stade est avancé, plus la concentration du CA 15-3 est élevée. [**La Lande, B et al. (2002)**]. Environ deux tiers des patientes, avec une première évolution métastatique, ont une élévation du CA 15-3. Le délai d'élévation du CA 15-3 et la détection clinique et radiologique de la métastase varie de trois mois à plus d'un an. Dans notre série nous avons remarqué que l'élévation du taux plasmatique du CA15-3 varie selon le site métastatique et le nombre de métastases ainsi que leur association. La valeur moyenne la plus élevée du CA15-3 a été objectivée respectivement dans les localisations osseuses, hépatiques puis pulmonaires. Ce taux moyen a été d'autant plus élevé que les localisations osseuses étaient associées aux localisations hépatiques.

L'élévation du taux plasmatique du CA 15-3 varie significativement selon la localisation métastatique. Le CA 15-3 a une sensibilité élevée dans les localisations osseuses (68 à 81 % de valeurs supérieures aux valeurs usuelles), hépatiques (75 %) et pulmonaires (50 à 70 %). [**Blijlevens, NM et al. (1995)**]. Il a une sensibilité médiocre en cas de rechute locorégionale isolée (environ 20 % des patientes ont une élévation du CA 15-3. Le principal intérêt du CA 15-3 en phase métastatique déclarée est d'aider à l'évaluation thérapeutique. Certaines études ont corrélé l'évolution du CA 15-3 durant le traitement des métastases à l'efficacité de ce dernier. On admet généralement un seuil d'augmentation de 25 % du CA 15-3 pour prédire une progression de la maladie. [**Blijlevens, NM et al. (1995)**]-**Schuurman, JJ et al. (1996)**-**Antoine, E et al. (1994)**-**Willsher, PC et al. (1995)**].

Environ deux tiers des patientes ont une diminution du CA 15–3 en cas de réponse thérapeutique, trois quarts ont des valeurs de CA 15–3 stables en cas de maladie stable et environ 80 % ont une élévation du CA 15–3 en présence d’une progression de la maladie. **[Antoine, E,et al. (1994)-Willsher, PC et al. (1995)].**

Des valeurs préthérapeutiques de CA 15–3 très élevées (cinq à dix fois la normale), peuvent suggérer un stade avancé de la maladie, voire une maladie métastatique d’emblée. **[Giai, M et al. (1996)]**

Conclusion

En pratique, le dosage plasmatique du marqueur tumoral CA15-3, qui est le principal marqueur circulant n'est pas recommandé pour le dépistage des cancers mammaires dans la population générale ni pour une utilisation diagnostique en cas d'anomalie mammaire. Son intérêt est actuellement limité au diagnostic de métastases et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en cas de maladie générale en association avec les éléments cliniques et paracliniques. Cependant vu que l'augmentation du taux plasmatique du CA15-3 peut précéder de 3 mois à 24 mois l'apparition clinique et radiologique des métastases, son dosage permet de détecter précocement une rechute à distance qui conduit à une prise en charge thérapeutique précoce et une amélioration de la survie des patientes.

La surveillance biologique individuelle doit être assurée par un seul laboratoire et une seule technique. L'interprétation du taux du marqueur doit tenir compte de son profil évolutif et du contexte clinique ou radiologique. La création de programme de dépistage du cancer du sein en Algérie reste insuffisante et doit être mieux prise en charge afin d'augmenter la survie des patientes.

Cependant, il est souhaitable d'encourager et de soutenir les femmes à faire un dépistage précoce, à avoir une alimentation équilibrée, une activité physique et les aider à perdre du poids en cas d'excès et ceci dans le cadre d'une promotion globale de la santé.

Annexes

Annexe 1 : Fiche de renseignement

I- Identification : ND : OM _____/_____/

-Nom:

-Prénom

-Adresse:

.Origine: 1-Urbaine 2- Rurale

-Age: *I* ___ *I* ans

- Catégorie professionnelle:

1-Femme au foyer 2- Ouvrière 3- Cadre moyen 4-Cadre sup

-Profession actuelle

- Niveau d'instruction:

1 –Analphabète 2- Primaire 3- Moyen ou secondaire 4-Supérieur

- Statut matrimonial:

1-Célibataire 2-Mariée 3-Divorcée 4-Veuve

II- Antécédents personnels

1- Médico-chirurgicaux Oui Non

a) Diabète

b) Aff. Cardio-vasculaires

c) Cancer du sein traité

2- Gynéco-obstétriques:

Nombre de grossesse

Age-Ménarche I__ I ans

Age au premier mariage I__ I ans

Age à la première grossesse I__ I ans

Activité génitale AG+ AG-

Contraception : Orale Oui Non

DIU Oui Non

Allaitement (durée) : semaine mois ans

3- Antécédents familiaux:

- Cancers gynécologiques familiaux

Type de cancer

Lien de parenté

- Autres cancers familiaux

Type de cancer

Lien de parenté

III- Clinique

* Signes cliniques:

1-Circonstances de découverte : fortuite par la patiente

Symptomatique : 1- nodule 2 - mastodynie

Gynécologue

3- Délai de diagnostic : (entre 1^{er} symptôme et diagnostic)

4- Traitement antérieur: Oui Non

5- Délai du traitement / métastase _____/_____/

6- Type de traitement antérieur Chimiothérapie Chirurgie Radiothérapie

Siège de la tumeur primitive : Sein gauche Sein droit les 2 seins

Métastases

Type : Poumon Os Foie cerveau autres (préciser):

Nombre de métastases Unique Multiples

VI- Anapathologies

- Sein

Cytologie mammaire: Oui Non

Biopsie Oui Non

Conclusion.....
.....

Dosage CA 15-3:

Date de prélèvement : ____/____/____/

Technique :

Valeur Normale :

Résultats :

Annexe 2 : Consentement éclairé

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE CONSTANTINE 1

Faculté des Sciences Médicales
Département de Médecine
Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Vous êtes invité à participer à une étude scientifique observationnelle. Cela signifie que le traitement que l'on vous a proposé a été prescrit de manière habituelle, conformément aux conditions de bonne pratique médicale et indépendamment de votre éventuelle participation à cette étude.

Nous vous demandons simplement de pouvoir collecter des données dans votre dossier, comme (votre âge, poids, taille, antécédents personnels et familiaux...) ainsi que les données médicales (résultats d'analyses sanguines, résultats des examens cliniques radiologiques), de façon à pouvoir les cumuler avec celles d'autres patients qui bénéficient du même traitement et les traiter statistiquement à des fins de recherche.

Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne vous sera proposée.

CONSENTEMENT ECLAIRE

Je, soussigné(e), Nom.....Prénom.....

Après avoir pris connaissance du formulaire. J'accepte librement et volontairement de participer au travail scientifique intitulé: **Corrélation entre le site métastatique et le taux du marqueur tumoral CA15-3 dans le cancer du sein métastatique.** Qui m'a été proposée par le Docteur :du service.....du CHU de Constantine.....

Patient

Médecin

Annexe 3 : Principe du test

IMMULITE/ IMMULITE 2000 CA15-3 est un dosage immuno-métrique chimilunescence enzymatique en phase solide

Cycle d'incubation : 1x60minutes

Annexe 4 :

COTATION OMS = INDEX D'EVALUATION DE L'ETAT CENERAL

0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans restriction.

1 : Activité physique diminuée, mais malade ambulatoire et capable de travailler.

2 : Ambulatoire, capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, alité moins de 50% des heures de veille.

3 : Capable seulement de quelques activités, alité ou au fauteuil de 50 à 99% des heures de veille.

Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

Annexe 5 : Interprétation de l'IMC

IMC (Kg .m⁻²)	Interprétation
Moins de 16,5	Dénutrition ou famine
16,5 à 18,5	Maigre
18,5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère
Plus de 40	Obésité morbide ou massive

Selon la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) : **IMC=masse / taille²**

Annexe 6 : types de chimiothérapie

1/ chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néoadjuvante (utilisée avant le traitement chirurgical) est indiquée pour les cancers du sein avancés, non accessibles à un traitement conservateur ainsi que pour les formes inflammatoires T4d pour les tumeurs de 3 à 7 cm, elle permet une réduction tumorale qui peut rendre possible un traitement conservateur. Les taux de réponse sont plus importants pour les tumeurs RH- ou de grade élevé, à l'opposé les tumeurs RH+ et les carcinomes lobulaires semblent moins chimiosensibles et peuvent éventuellement relever d'une hormonothérapie première.

2 / chimiothérapie adjuvante :

Initiée dans les quatre à six semaines suivant la chirurgie, la chimiothérapie est pour objectif de détruire les micro-métastases, de diminuer le risque de récurrence et de décès et d'augmenter la survie globale.

Références Bibliographies

Abadie,C., Aminot,I., et al . (2002).Cancer du sein. Situation épidémiologique en Aquitaine, en 1999 Revue Médicale de l'Assurance Maladie;33(3): 173-81

Abbass,F., Bennis,S., et al. (2011). Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc). Eastern Mediterranean Health Journal;17(12): 930-6

Ahren,K., Derbux,J., (1979). Histologie et cytophysiologie de la glande mammaire ; In :

Alexieva-Figusch, J., Van Putten,WL., Blankenstein, MA., Blonk-Van Der Wijst, J., Klijn, JG., (1988). The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterin receptors, and site of relapse in primary breast cancer. Cancer; 61 (4): 758-68.

Amat,S., Penault-Llorca,F., Cure,H., Le Bouedec,G., Achard,JL., Van,P., (2002). Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading : a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. Int J Oncol :791-796

Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), (1997). Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. Recommandations et références médicales.

Anaes. (1998) ., FNCLCC. (1996) ., FNCLCC. (2001). Basuyau., et al. (2000), Basuyau., et al. (2003) ., ASCO. (1996) ., ASCO. (1998)

Anaes. (1998). Le cancer du sein : recommandations pour la pratique clinique.

Anonyme., (1998). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet; 351 (9114): 1451-67.

Antoine, E., Kayitalire, L., Spielmann, M. (1994). CA 15-3 and breast cancer. Rev Med Interne;15:650–62.

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

Arao,A., Derbux,J., (1979).Anatomie de la glande mammaire ; In : Histopathologie du sein.Masson; 13-19.

ASCO (American society of clinical oncology). (2000-2001). Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol;19:1865–78. Erratum in: J Clin Oncol;19(21):4185– 8, J Clin Oncol.(2002);20:2213.

ASCO (American society of clinical oncology). (1996). Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol;14:2843–77.

ASCO (American society of clinical oncology).(1997). Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol (1998);16:793–5.

ASCO (American society of clinical oncology).(2007). Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*;25:5287–312.

ASCO. (2002) ., ASCO. (2007) ., EGTM. (1999) ., Molina., et al. (2005) ., Pestalozzi., et al. (2005)., Pestalozzi., et al.(2008)., Kataja .,et al. (2005) et Sturgeon., et al. (2008).

Balynsky, B.I., (1979). Embryologie du sein ; In : Histopathologie du sein. Masson; 10.12

Barchielli, A., Paci, E., Giorgi, D., (1999). Recent trends of in situ carcinoma of the breast

Baruch,A., Hartmann,M., Zrihan-Licht,S., et al. (1997).preferential expression of novel MUC1 tumor antigen isoforms in human epithelial tumors and their tumor-potentiating function. *Int J Cancer* 71 :741-9

Basuyau, JP., Blanc-Vincent, MP., Bidart, JM., Daver ,A., Deneux, L., Eche, N ., et al.(2000). Standards, Options et recommandations (SOR) : marqueurs tumo- raux sériques du cancer du sein. *Bull Cancer*;87:723–37.

Basuyau, JP., Blanc-Vincent, MP., Bidart, JM., Daver, A., Deneux ,L., Eche, N., et al. (2000). Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the use of serum tumour markers in breast cancer.

Basuyau, JP., Brunelle, P., Charrot ,P., Chevalier, B., delapierre, F., Graic ,Y et al.(1993). CA 15-3 and early diagnosis of recurrence in breast cancer. *Bull cancer*;80:213–8.

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

Bensouda,Y., André,F., et al.(2009). Prévalence de l'élévation du CA15-3 lors de la rechute métastatique des cancers du sein : corrélation avec l'expression des récepteurs hormonaux et de Her2. *Bull Cancer*;96(10): 923-8

Berrino., (2004). Risk factor for breast cancer. *EJC*, 2(3) :155 *Biologie Humaine, Cytogénétique, Régulation, Reproduction. CEC Collégial et*

Bishop,HM., Blamer, RW., (1997). A suggested classification of breast pain. *Poste Prad Med J*, 55(5) 59-60

Blijlevens, NM., Oosterhuis, WP., Oosten, HR., Mulder, NH., (1995). Clinical value of TPS, CEA and CA 15.3 in breast cancer patients. *Anticancer Res*;15(6B):2711–6.

Blijlevens, NM., Oosterhuis,WP., Oosten, HR., Mulder, NH.(1995). Clinical value of TPS, CEA and CA 15-3 in breast cancer patients. *Anticancer Res*;15:2711–6.

Boccaro, C., basuyau, JP., Brunelle, P., Bastit, P., Berry, M., Chevrier, A., et al. (1998). Apport du CA 15-3 en cancérologie mammaire. *Immunoanal Biol Spec*;13:19–25.

Bonfrer, JM. (1990). Working group on tumormarker criteria (WGTMC). *Tumour Biol*;11:287–8.

Boutet, G., (2008). La densité mammaire : un facteur établi de risque de cancer du sein ?
Journal de radiologie; 89 : 1140-1150.

Boutet, G., (2012). Le sein inflammatoire : examen clinique, orientations étiologiques.
Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle

Cabbarot ,E.,(2000).Histoire naturelle des cancers du sein. Elsevier SAS ;865-10

Chang, J., Clark ,GM., Allred, DC., Mohsin, S., Chamness, G., Elledge, R.,(2003).
Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. Cancer; 97 (3): 545-53.

Chourin ,S., Georgescu, D., Gray, C., Guillemet, C., Loeb, A., Veyret, C et al.(2009).
Value of CA 15-3 determination in the initial management of breast cancer patients. Ann Oncol;20:962-4.

Cianfrocca, M., Goldstein, LJ., (2004). Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist; 9(6): 606-16.

Clark, GM., Sledge, GW., Jr, Osborne, CK., McGuire, WL., (1987). Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. J Clin Oncol; 5 (1): 55-61.

Colozza, M., de Azambuja ,E., Personeni, N., Lebrun, F., Piccart, MJ., Cardoso, F., (2007). Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer. Oncologist; 12 (12): 253-70.

Costes,V., et al. (2005).Histoire naturelle du cancer. Chapitre 9; 1-21

Coveney ,EC., Geraghty ,JG., Sherry, F., McDermotte, EW., Fennelly, JJ., O'Higgins, NJ et al.(1995). The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. Int J Biol Markers;10:35-41.

De La Lande, B., Hacene, K., Floiras, JL., Alatrakchi, N., Pichon, MF., (2002).
Prognostic value of CA 15.3 kinetics for metastatic breast cancer. Int J Biol Markers ;17(4):231-8.

Deprés-Brummer, P., Itzhaki, M., Bakker ,PJ., Hoek, FJ., Veenhof ,KH. (1995). de Wit R. The usefulness of CA 15.3, mucin-like carcinoma-associated antigen and carcinoembryonic antigen in determining the clinical course in patients with metastatic breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol;121:419-22.

Diallo,MS., et al. (1996).Les tumeurs du sein: épidémiologie, Clinique, anatomie pathologique et prognostic. Médecine d'Afrique Noire;43(5):298-301

Dnistrian, AM., Schwartz,MK., Greenberg, EJ., Smith, CA., Schwartz DC.(1991). CA 15-3 and carcinoembryonic antigen in the clinical evaluation of breast cancer. Clin Chim Acta;200:81-93.

Duffy ,MJ., Duggan, C., Keane, R., Hill, AD., McDermott, E., Crown, J et al.(2004). High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. Clin Chem;50(3):559–63 [Erratum in: Clin Chem;50:1111].

Duffy, MJ., Shering, S., Sherry, F., McDermott, E., O’Higgins, N. (2000). CA 15-3 a prognostic marker in breast cancer. Int J Biol Markers;15 330–3.

Ebeling, FC., Schmitt ,UM., Untch,M., Nagel ,D., Fateh-Moghadam,A., Stieber, P., et al.(1999). Tumour markers CEA and CA 15-3 as Prognostic factors in breast cancer~univariate and multivariate analysis. Anticancer Res;19 2545–50.

Ecceles,SA., (2001).The role of c-erbB-2 in breast cancer progression and metastasis. J Mammary Gland Biol Neoplasia ;6 : 393-406

EGTM (European group on tumor markers). (1999). Tumour markers in breast cancer – EGTM recommendations. Anticancer Res;19:2803–5.

Ellis,IO., Galea,M., Broughton,N., Locker,A., Blamey,RW., Elston,CW., (1992). Pathological prognostic factors in breast cancer. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology, 20(6) :479-489

Erg M., Nielsen, D., Osterlind, K., Skovsgaard, T., Dombernowsky, P., (2001). Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin-based chemotherapy. Ann Oncol; 12 (1): 81-7.

Espié,M., Gorins,A ., (2007). Le sein, du normal au pathologique : état de l’art. 3 éd. Paris : ESKA

Espié,M., Gorins,A.,(2001). Le sein : du normal au pathologique: état de l’art. Editions ESKA, Paris

FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer). (1996). Standards, Options et recommandations. Volume 3. Cancers du sein non métastatiques. Arnette Blackwell.

FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer). (2001). Standards, Options et recommandations. Cancers du sein infiltrants non métastatiques (2ème édition mise à jour). Editions John Libbey Eurotext.

Geraghty, JG., Coveney, EC., Sherry, F., O’Higgins, NJ., DuffyMJ.(1992). CA 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma. Cancer;70:2831–4.

Giai, M., Roagna, R., Ponzone, R., Biglia, N., Sgro, L., Perona, M., et al. (1996). TPS and CA 15.3 serum values as a guide for treating and monitoring breast cancer patients. Anticancer Res;16(2):875–81.

Ginestier,C.,Adélaide,J., et al. (2007).HER2 phosphorylation of Breast cancer cell lines. Oncogene;26(50) : 7163-9

Goldhirsch ,A., Wood, WC., Senn, HJ., Glick, JH., Gelber, RD., (1995). Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 87 (19): 1441-5

Goumont,P., Bremond, A., Dilhuydy, M.H.(1993). Le sein « Son Image ». Vigot; 103-150.

Haller, M., (1973). Variation morphologique et volumétrique du sein. Thèse (Pr. C. Gros), Strasbourg

Hammouda,D., Ait Hamadouche,N., Afiane,M., Bouhadef,A.(2002). Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers INSP.héréditaires du cancer du sein liées a BRCA1et BRCA2, sont elles sensibles?

Heudel, P., (2012). Département d'oncologie médicale Centre Léon Bérard Lyon (69).

Higginson,J., Muir,CS., Munoz,N., (1992). Human cancer : epidemiology and environmental causes. Cambridge University Press, Cambridge Monographs on Cancer Research

Hilkens., et al. (1984). Histopathologie du Sein. Masson : 21-29.

Jäger, W., Lang, W. (1993). Erlangen tumor marker study on breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;85 [49/1-2].

Kallioniemi,OP., Oska,H., Aaran,RK., (1988).CA15-3 assay in the diagnostic and follow-up of breast cancer. *Br J Cancer* 58 :213-5

Kataja, VV., Colleoni, M., Bergh, J. (2005). ESMO guidelines task force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow- up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Onco*;16:i10–2.

Kovner ,F., Merimsky, O., Hareuveni, M.,Wigler, N., Chaitchik, S.(1994). Treatment of disease-negative but mucin-like carcinoma associated antigen positive breast cancer patients with tamoxifen: preliminary results of a prospective controlled randomized trial. *Cancer Chemothr Pharmacol*;35:80–3.

Kramer, JA., Curran, D., Piccart, M., de Haes, JC., Bruning ,P., Klijn, J., et al. (2000). Identification and interpretation of clinical and quality of life prognostic factors for survival and response to treatment in first-line chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer*; 36 (12): 1498-506.

Kufe., et al. (1984). Breast cancer in Lebanon: Incidence and comparison to regional and Western countries, *Cancer Epidemiology*, 34:221-225

Kumpulainen, EJ., Kesikuru, RJ., Johansson, RT. (2002). Serum tumor marker CA 15.3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*;76: 95–102.

Lakkis,NA., Adib,SM., Mona,H., Musharafieh,GN.,(2010). Breast cancer in Lebanon: Incidence and comparison to regional and Western countries, *Cancer Epidemiology*, 34:221-225

Lippmon, ME., (1998). Breast cancer. *Harrison 's Principle of Internal Medicine*, 180-185

Maalej,M.,Frikha,H.,et al. (1999).Le cancer du sein en Tunisie: Etude Clinique et épidémiologique *Bulletin du Cancer*;86(3) 302-6 mammographic screening in the Florence area, Italy. *Cancer cause and control*;10:313-7.

Marpeau,O., Ancel,PY.,et al.(2008). Cancers du sein bilatéraux synchrones: facteurs de risque, diagnostic, histology, traitement, *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* ;36:35-44

Martín, A., Corte, MD., Alvarez, AM., Rodriguez, JC., Andicoechea, A., Bongera, M et al. (2006).Prognostic value of preoperative serum CA 15.3 levels in breast cancer. *Anticancer Res*;26:3965–71.

Martoni, A ., Zamagni, C., Bellanova, B., Zanichelli, L ., Vecchi F., Cacciari, N et al. (1995). CEA, MCA, CA 15. 3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer: a prospective comparative study. *Eur J Cancer*;31:1615–21.

Mathelin,C., Gairard,B., Hoehl,C., Riedinger,JM. (1999). Souce: XXV ème Colloque National des biologistes des hôpitaux Colmar 4 au 8 octobre. (Strasbourg) et 9ème Congrès international sur les traitements anticancéreux, (Dijon)

Maudelonde,T., Boulle,M.,et al. Le phénotype biologique du potentiel métastatique des cancers du sein

McLaughlin, R., McGrath ,J., Grimes, H., Given, HF.(2000). The prognostic value of the tumor marker CA 15-3 at initial diagnosis of patients with breast cancer. *Int J Biol Markers*;15:340–2.

Merimsky, O., Kovner, F., Inbar, M., Hareuveni, M., Rosenboim, Y., Chaitchik, S. (1997). Tamoxifen for disease-negative but mucin-like carcinoma associated antigen positive breast cancer patients. *Oncol Rep*;4:843–7.

Merviel,P.,Jouvance,O., et al. (2011).Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*;39:486-90

Milerom,M., Martin, P.M. (1980). Récepteurs Hormonaux en Pathologie Mammaire. *Medsci*; 3- 10.

Miller, KD., Sledge, GW, Jr., (1999). The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*; 13 (2): 415-34.

Molina, R., Barak, V., van Dalen, A., Duffy, MJ., Einarsson, R., Gion ,M., et al.(2005). Tumor markers in breast cancer. *Tumour Biol*;26:281–93.

Muller, V., Witzel, I., Luck ,HJ., Kohler, G., von Minckwitz, G., Mobus ,V., et al.(2004). Prognostic and predictive impact of the HER-2/ neu extracellular domain (ECD) in the serum of patients treated with chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 86 (1): 9-18

Nicolini, A., Anselmi ,L., michelassi, C., Carpi ,A. (1997). Prolonged survival by “early” salvage treatment of breast cancer patients: a retrospective 6-year study. *Br J cancer*;76:1106–11.

Nkondjock,A., Ghadirian,P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *Médecine science* ;21 :175-80

O’Dwyler, P.J., DuffyMJ., O’Sullivan, F.,McDermotte, E., Losty, P., O’Higgins, NJ.(1990). CEA and CA 15-3 in primary and recurrent breast cancer.*World J surg*;14:562–5.oestrogènes ?. *Bull Cancer* ; 91 : 583-91.

Organisation mondiale de la santé (OMS) décembre 2012

Park, BW., Oh, JW., Kim ,JH., Park, SH., Kim, KS., Kim, JH et al.(2008). Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol*;19:675–81.

Penault., LLorca,F.,Cayre,A.,(2004).Actualité des testes HER2 dans le cancer du sein. *Bull cancer* ;91(special):S211-5

Pestalozzi, B., Castiglione, M.(2008). ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*;19:ii7–10.

Pestalozzi, BC., Luporsi-Gely, E., Jost, LM., Bergh, J.(2005). ESMO (European society for medical oncology). Minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol*;16:i7–9.

Pichon., (1998).Des avancées du côté du CA15-3 et du CA125 *Immunoanal Biol Spec* 13 :116-7

Pichon, MF., Moulin, G., Pallud, C., pecking, A., Floiras, JL. (2000). Serum bFGF and CA 15-3 in the monitoring of breast cancer patients. *Anticancer Res*;20:1189–94.

Pichon, MF., Pecking, A., Floiras, JL., Fulla ,Y., Riedinger, JM., Basuyau, JP et al. (2007). Afssaps Saint-Denis, rapport de contrôle du marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de MUC-1/CA 15-3. sante.gouv.fr/htm/10/dm/sdm/rapport_controlé_dmdiv_muc.pdf.

Pierga, JY ., Robain, M., Jouve, M., Asselain, B., Dieras, V., Beuzeboc, P ., et al. (2001). Response to chemotherapy is a major parameter-influencing long-term survival of metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*; 12 (2): 231-7, 2001.

Puddu,M.,Tafforeau,J., (2005).Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49ans, Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d’une

politique de santé en Belgique. Centre de recherche opérationnelle en santé publique, ministère de la communauté française, IPH /EPI Reports Nr. 001

Pujol,P., Tis,,P., Noruzinia M., Stoppa Lyonnet, D., Maudelond ,T., (2004). Les formes Rack, B., Janni, W., Gerber, B., Strobl ,B., Schindlbeck, C., Klanner, E., et al.(2003). Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast Cancer Res Treat*; 82 (2): 83-92.

Regimbald,LH., Pilarski,LM., Longenecker,BM.,et al. (1996). The breast mucin MUC1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule1 breast cancer. *Cancer Res* 56 :4244-9

Ren., Agata,N., Chen,D., et al. (2004).Human MUC1 carcinoma-associated protein confers resistance to genotoxic anticancer agents. *Cancer Cell* 5 : 163-75

Riedinger, JM., Gauchez, AS.,(2002).Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique* ;26(1) :22-30

Riedinger, JM.,(2010).Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et la CA15-3 ? *Médecine nucléaire* ;(34) :44-51

Rochefort,H., Rouessé,J., (2008).Cancers du sein :incidence et prévention. *Bull Acad Natle Méd* ;192(1) :161-80

Ross, JS., Fletcher, JA., (1998). The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells*; 16 (6): 413-28

Sano,D ,Dao,B., et al. (1997).Cancer du sein en milieu Africain. A propos de 5 cas observe au centre hospital-universitaire de Ouagadougou (Bourkina Faso). *Bulletin du cancer*;84(2): 175-7

Schuurman, JJ., Bong ,SB., Einarsson, R.(1996). Determination of serum tumor markers TPS and CA 15-3 during monitoring of treatment in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res*;16:2169–72.

Shering, SG., Sherry, F., McDermott, EW., O'Higgins, NJ., Duffy, MJ.(1998). Pre-operative CA 15-3 concentrations predict outcome of patients with breas carcinoma. *Cancer*;83:2521–7.

Slamon, DJ., Godolphin, W., Jones, LA., Holt, JA., Wong, SG., Keith ,DE., et al.(1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*; 244 (4905): 707-12.

Smigal,C., Jamel,A., Ward,E., Cokkinides,V., Smith,R., (2006). Howe, Trends in breast cancer by race and ethnicity. *Cancer J Clin*,56:168-183

Sounlé ., (2008). Cancer du sein au Mali : Anatomie clinique et suivi. Thèse de doctorat en médecine. Bamako : Université de Bamako, 126p

Sturgeon, CM., Duffy ,MJ., Stenman, UH., Lilja, H., Brünner, N., Chan, DW et al.(2008). National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem;54:e11–79.

Tahari,Z.,Medjdoub,A., et al. (2009).Etude histopathologique des cancers mammaires dans l'ouest algérien : à propos de 81cas. Afr. Cancer ;1:196-9

Tardivon,A., Malhaire,C., (2009). Register des cancers de Rabat, incidence des cancers à Rabat année 2005

Tavassoli,FA., Devilee,P.,(2002). Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs, WHO Classification of Tumors, IARC Press

Tham, YL., Sexton, K., Kramer, R., Hilsenbeck, S., Elledge, R., (2006). Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. Cancer; 107 (4): 696-704

Tortora,G.J., Grabowski, S., Beauthier, J.P.,(1995). Le Cycle Reproducteur de La Femme.Universitaire; 310-361

Venturini ,M., Bruzzi ,P., Del Mastro, L., Garrone, O., Bertelli, G., Guelfi, M., et al.(1996). Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epidoxorubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol; 14 (3): 764-73

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 (1): 38-49.

Willsher, PC., Beaver, J., Blamey, RW., Robertson, JF.(1995-1996). Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast cancer patients: comparison with CA 15.3 and CEA. Anticancer Res ;15:1609–11.;37:209–16. in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat;36:41–8.

Willsher, PC., Beaver, J., Blamey, RW., Robertson, JF., (1995). Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast cancer patients: comparison with CA 15.3 and CEA. Anticancer Res;15(4): 1609–11.

Yasmeen,F., Hyndman,RH., Erbas,B., (2010). Forecasting age-related changes in breast cancer mortality among white and black US women: A functional data approach. Cancer Epidemiology, 34:542-549

Yoshida,K., et al. (2004).Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair,transcription and cell cycle in response to DNA damage Cancer Sci ;95(11) :866-71

Résumé

Le cancer du sein métastatique reste une maladie incurable dans la majorité des cas. Les progrès thérapeutiques actuels, ont certes augmenté la survie de ces patientes, mais avec une faible augmentation de la proportion de longues survivantes. La détection des métastases à un stade infra-clinique et infra-radiologique permettra une prise en charge thérapeutique précoce qui peut améliorer la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Les marqueurs protéiques circulants sont des molécules sécrétées ou libérées par les cellules tumorales ou par leur environnement et plus ou moins spécifiques de celles-ci. Le CA15-3 est le principal marqueur tumoral dans la détection précoce des métastases du cancer du sein. L'objectif de notre travail était rechercher une corrélation entre le taux plasmatique du CA15-3 et les différents sites métastatiques, leurs caractère unique ou multiple ainsi que leur association. Nous avons également étudié les caractéristiques épidémiologiques, histopathologiques et cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatiques prises en charge au service d'oncologie médicale du CHU de Constantine.

Patientes et méthodes.

Le sang périphérique de 3 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique a été prélevé, au service d'oncologie médicale du CHU de Constantine, pour un dosage du CA15-3 avant de commencer leurs traitements. Le dosage du CA15-3 a été effectué au laboratoire de biologie et génétique moléculaire par la technique immuno-chimiluminescent enzymatique en phase solide dans, L'IMMULITE 2000 XPI.

Résultats

La moyenne d'âge de nos patientes était de 51,22ans, 27 patientes étaient non ménopausées, 6 patientes (10,35%) avaient les antécédents familiaux de cancer du sein. La tumeur siégeait au niveau du sein gauche dans 50% des cas, elle était bilatérale dans 6,9% des cas. Le type histologique le plus fréquent était le CCI (70,68%). Les RH étaient positifs dans 50% des cas, le Her2 était surexprimé chez 10 patientes. La valeur moyenne du CA15-3 était de 83,29 UI/ml (6-480UI/ml). Cette valeur était plus importante dans les métastases multiples. Le taux moyen du CA15-3 était plus élevé dans les métastases osseuses (105,68 UI/ml), ce taux était plus élevé dans l'association de métastases osseuses à celles du foie (124,68 UI/ml).

Conclusion

Le marqueur tumoral CA15-3, représente le principal marqueur circulant dans le diagnostic de métastases précoces du cancer du sein en association avec les éléments cliniques et para-cliniques. Cependant vu que l'augmentation du taux plasmatique du CA15-3 peut

précéder de 3 mois à 24 mois l'apparition clinique et radiologique des métastases, son dosage permet de détecter précocement une rechute à distance qui conduit à une prise en charge thérapeutique précoce et une amélioration de la survie des patientes.

Summary

Metastatic breast cancer remains an incurable disease in most cases. Current therapeutic progress, have certainly increased the survival of these patients, but with a slight increase in the proportion of long survivors. The detection of metastases at a sub-clinical stage and infra-radiological allow for early therapeutic management can improve survival in patients with metastatic breast cancer. Circulating protein markers are molecules secreted or released by the tumor cells or their environment and more or less specific thereof. The CA15-3 is the main tumor marker in early detection of breast cancer metastasis.

The objective of this study was find a correlation between plasma levels of CA15-3 and various metastatic sites, their single or multiple character and their association. We also studied the epidemiological, clinical and histopathological characteristics of patients with metastatic breast cancer supported the Medical Oncology Service of the University Hospital of Constantine.

Patients and methods.

The peripheral blood of 53 patients with metastatic breast cancer was removed, the Medical Oncology Service of the University Hospital of Constantine, for CA15-3 assay before starting their treatment. The assay CA15-3 was conducted at the Laboratory of Molecular Biology and Genetics by chemiluminescent enzyme immunoassay technique in solid phase, the IMMULITE 2000 XPI.

Results

The average age of our patients was [51-60], 27 patients were premenopausal, 6 patients (10.35%) had a family history of breast cancer. The tumor was in the left breast in 50% of cases it was bilateral in 6.9% of cases. The most common histological type was ITC (70.68%). HR were positive in 50% of cases, the Her2 is overexpressed in 10 patients. The average value of CA15-3 was 83.29 U / ml (6-480UI / ml). This value was higher in multiple metastases The average rate of CA15-3 was higher in bone metastases (105.68 IU / mL) was higher in the combination of bone metastases to those of the liver (124 68 IU / ml).

Conclusion

The tumor marker CA15-3, is the main circulating marker in the diagnosis of early breast cancer metastases in association with clinical and para-clinical elements. However view that the increase in plasma CA15-3 may precede 3 months to 24 months the clinical and radiological appearance of metastases, dosage allows early detection of relapse remote that leads to early therapeutic management and improved patient survival.