

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'Hamed BOUGARA BOUMERDES



Faculté des Sciences
Département de Biologie

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la vie
Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

Intérêt clinique du marqueur tumoral CA 15-3 dans la prise en charge des patientes atteintes du cancer du sein.

Etude rétrospective de 60 cas.

- **Présenté par : KASSOURI Celia**

Soutenu le : **09 Juillet 2019** , devant le jury composé de :

Mme NOURREDDINE F Z.	MAA(UMBB)	Présidente
Mme FAZOUANE F.	Professeure(UMBB)	Promotrice
Mme Mehenni N.	Assistante en oncologie médicale (CPMC)	Co-promotrice
Mme HAROUZ H.	MCB (UMBB)	Examinatrice

Année Universitaire : 2018 -2019

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu, notre créateur de nous avoir accordé la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail.

*Je tiens à exprimer ma gratitude la plus profonde et mes remerciements les plus Sincères à : mon honorable promotrice Madame le Professeur : **FAZOUANE Fethia**. Je vous remercie pour votre entière disposition, votre encouragement, vos judicieux conseils scientifiques et professionnels, ainsi que vos remarques constructives et votre orientation.*

Merci pour tous ce que vous m'avez appris tout au long de ce travail et durant mes trois dernières années.

J'ai le plaisir d'adresser ma profonde gratitude et respect à :

*Mon Encadrante : Docteur **MEHENNI Nawel**.*

Je vous remercie vivement pour avoir accepté de diriger mon travail, pour votre patience, générosité et votre aide si précieuse qui ont contribué à la réussite de ce travail, ainsi pour le bon accueil et le temps que vous m'avez consacré malgré vos nombreuses occupations professionnelles. C'est un honneur et je vous en remercie.

*Je tiens ainsi à remercier : Le Professeur **Bouzid .K** chef de service d'oncologie médicale du centre Pierre et Marie Curie d'Alger, et le professeur **CHIKOUCHE.A** chef de laboratoire de biochimie de m'avoir accepté au sein de leurs service.*

Ma profonde reconnaissance s'adresse également à

Madame : NOURREDDINE .F.Z

Pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de présider le jury qui examine mon travail.

J'exprime mes sincères remerciements à

Madame : HAROUZ. H

En qualité d'examinatrice,

D'avoir accepté d'évaluer mon mémoire, et de me faire l'honneur de participer au jury de ma soutenance.

Mes remerciements les plus chaleureux vont aussi vers tous les membres du service Oncologie, ainsi à toute l'équipe de laboratoire de biochimie de Centre Pierre et Marie Curie (CPMC). Alger, qui ont de près ou de loin contribué à l'élaboration de ce mémoire et spécialement :

Mme OULDBESSI Nadia, Kaoutar, Dihia et Ryma.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire,

A mes très chers parents :

MAMAN, PAPA

*Qu'aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma
considération et mes profonds sentiments envers eux.*

*Pour l'éducation qu'ils m'ont prodigué, leurs encouragements
continu et leurs amour. Merci pour m'avoir toujours soutenu.*

*A mes très chères et adorables sœurs : **Radia, Nihad et Ikram***

*Pour leur grand amour et leur soutien inconditionnel, je vous
souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.*

À tous ceux qui me sont chers.

Introduction.....	1
CHAPITRE I : Synthèse bibliographique	2
Partie 1 : Cancérogenèse mammaire.....	2
I. La glande mammaire normale	2
I. 1. Anatomie.....	2
I. 2. Histologie.....	2
I. 3. Développement et évolution.	3
II. Cancer du sein.....	4
II. 1. Epidémiologie.....	4
II. 2. Facteurs de risque.....	5
II.3. Classification des cancers du sein.....	7
II.3.1.Classification histologique.....	7
II. 3.1.1.Les carcinomes non infiltrants.....	7
II. 3.1.2.Les carcinomes infiltrants.....	8
II.3.2.La classification TNM (Tumor Node Metastasis).....	8
II.3.3.Classification SBR	9
II.3.4.Classification moléculaire.....	9
II. 4. Caractérisation des cancers du sein par Immunohistochimie.....	10
II. 5.processus de Cancérogenèse mammaire.....	11
II.5.1.Histoire naturelle de la tumeur.....	11
II.5.2.Mécanisme cellulaire et moléculaire de l'oncogenèse	12
II.6.Le cancer du sein métastatique	13
II.7.La cascade métastatique.....	14
II.8. Les outils de Diagnostic du cancer du sein.....	15
II.9.Moyens thérapeutiques.....	15
II.9.1. Traitement locorégional	16
II.9.1.1.Chirurgie.....	16

II.9.1.2.Radiothérapie.....	16
II.9.2. Traitement systémique.....	16
II.9.2.1.Chimiothérapie.....	17
II.9.2.2.Hormonothérapie.....	17
Partie II : Système oxydants et système antioxydants.....	17
I. Stress oxydatif.....	17
I.1.Les Espèces réactives de l’oxygène ERO	17
I.2.Implication des espèces oxygénées activées dans le développement du cancer.....	18
II. Les antioxydants : système de défense contre les radicaux libres.....	19
Partie III : Marqueurs biologiques sériques et cancer du sein.....	20
I. 1.Définition d’un marqueur tumoral sérique.....	20
I. 2.Marqueur tumoral idéal.....	21
I.3.Marqueur biologique CA15-3.....	21
I.3.1.Caractéristiques du marqueur CA 15-3.....	21
I.4.Les variations du CA 15-3.....	22
I.4.1. Variations physiologique.....	22
I.4.2.Elévation non spécifique.....	22
I.4.3.Augmentation du CA15-3 dans le cancer du sein.....	22
I.5.Place du CA15-3 dans le dépistage des cancers du sein.....	23
I.6.Place du CA15-3 dans le diagnostic du cancer du sein.....	23
I.7.Intérêt de la concentration initiale du CA15-3.....	23
I.8.Place du CA15-3 dans le suivi du traitement initial d’une maladie localisée.....	24
I.9.Place du CA15-3dans le diagnostic des récurrences locorégionales ou métastatiques.....	24
CHAPITRE II : Matériel et méthodes.....	25
I. Matériel biologique.....	25
I.1. sérum humain.....	25
I.2.Collecte de données	25
II. Méthodes.....	26
II.1.Dosage de marqueur tumoral CA15-3.....	26

Sommaire

➤ Méthode ECLIA (Electrochimiluminescence.....	26
II.2.Principe de dosage de CA15-3.....	28
II.3. Mode opératoire.....	28
II.4.Analyse statistique.....	28
Chapitre III : Résultats et discussion.....	29
Conclusion.....	49
Références bibliographique.....	50

Liste des abréviations

Ac : Anticorps
ACE : Antigène carcino-embryonnaire
ACM : Anticorps Monoclonaux
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag : Antigène
AJCC: American Joint Committee on Cancer
Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARN : Acide Ribonucléique
ASCO : American society of clinical oncology
BRCA1: Breast cancer 1
BRC2: Breast cancer 2
CA: Cancer antigène
CCI : Carcinome canalaire infiltrant
CCIS : Carcinome canalaire in situ
CIRC : Centre International de recherche sur le cancer
CK : Cytokératine
CLI : Cancer lobulaire infiltrant
CLIS : Carcinome lobulaire in situ
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CPMC : Centre Pierre et Marie Curie
ECLIA: Electrochimiluminescence
EGF : Endothelial Growth Factor
ERN : Espèces Réactives de L'azote
ERO : Espèce Réactif de l'Oxygène
FGF : Fibroblast Growth Factor
FISH : Fluorescent in situ Hybridation
GPx : Glutathion Peroxydase
GSH : Glutathion réduit
GSSG : Glutathion oxydé
H2O2 : Peroxyde d'hydrogène
HDL : Lipoprotéines de haute densité
HDACs : histones déacétylases
HER2: Human epidermal growth factor receptor 2
HTA : Hypertension Artérielle
IARC : International Agency for Research on Cancer
IHC : Immunohistochimie
IL : Interleukine
IMC : Indice de masse corporelle
INCC : Institut National Du Cancer Au Canada
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
GS : Ganglion Sentinelle
KDa : Kilodalton
Ki-67 : cell cycle related nuclear protein

Liste des abréviations

LAK: Lymphokine Activated Killer
MT : Marqueurs tumoraux
MUC: Mucine
NF-KB : Facteur de transcription nucléaire kappa B
NSE : Neurron specific enolase
NO• : Radical monoxyde d'azote
O₂ : Oxygène
O₂•- : Radical superoxyde.
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONOO• : Radical peroxydinitrite
ONOOH : Nitroperoxyde
PAM : Plaque Aérolo-Mamelonnaire
PME: Polymorphic epithelial mucin
P53: Protéine 53
RAD 51 : Recombinase RAD51
Rb : Rétinoblastome
ROS : Espèces réactives de l'oxygène
RE : Récepteurs aux œstrogènes
RP : Récepteurs aux progestérones
RH : Récepteurs hormonaux
SBR : Scarff Bloom et Richardson
SOD : Super oxyde dismutase
TEM : Transition-épithélio-mésenchymateuse
THS : Traitement Hormonal Substitutif
TRX : Thiorédoxine
TNM : T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions); M (metastasis-métastase)
UICC : Union internationale contre le cancer
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire.....	3
Figure 2 : Différentes phases de la croissance et du fonctionnement de la glande mammaire..	4
Figure 3 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde.....	5
Figure 4 : carcinome lobulaire et canalaire, II Description du cancer canalaire in situ et infiltrant.....	8
Figure 5 : Mécanisme de la cancérogenèse.....	12
Figure 6 : La cascade métastatique.....	14
Figure 7 : Déséquilibre dans la balance redox d'une cellule.....	18
Figure 8 : Transformation de la Guanine en 8-hydroxyle-2 déoxyguanosine.....	18
Figure 9 : Transformation de la Guanine en 8-oxo7,8-dihydroguanine.....	19
Figure 10 : Implication du stress oxydatif dans la genèse du cancer.	19
Figure 11 : Tubes centrifugés.....	25
Figure 12 : Principe de l'électrochimiluminescence ECLIA.	26
Figure 13 : étapes de la réaction d'électrochimiluminescence lors de dosage de CA15-3 par méthode Sandwich.....	27
Figure 14 : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.	30
Figure 15 : Répartition des patientes en fonction de l'IMC.	31
Figure 16 : Répartition des patientes en fonction de statut ménopausique.....	31
Figure 17 : Répartition des patientes en fonction d'antécédents familiaux.....	32
Figure 18 : Répartition des patientes en fonction des antécédents médicaux personnels.....	33
Figure 19 : Répartition des patientes en fonction de siège de la tumeur primitive.....	34
Figure 20 : Répartition des patientes en fonction de la taille de la tumeur.....	34
Figure 21 : Répartition des patientes en fonction de type histologique.....	35
Figure 22 : Répartition des patientes en fonction de grade histopronostique SBR.....	36
Figure 23 : Répartition des patientes en fonction de la positivité ou négativité des RH.....	37
Figure 24 : Répartition des patientes en fonction de l'expression de HER-2.....	37
Figure 25 : Répartition des patientes en fonction de type de la maladie métastatique.....	38
Figure 26 : Répartition des patientes en fonction de site métastatique.....	39
Figure 27 : répartition des patientes en fonction de type de la chirurgie réalisée.....	40
Figure 28 : répartition des patientes en fonction de modalités de traitement.....	41
Figure 29 : répartition des patientes en fonction de la réponse thérapeutique.....	42
Figure 30 : répartition des patientes en fonction de la progression tumorale.....	43

Liste des tableaux

Tableau1: Répartition des cas étudiés en fonction de l'âge.....	29
Tableau2: Répartition des cas étudiés en fonction de l'indice de masse corporelle.....	30
Tableau3: Répartition des cas étudiés en fonction de statut ménopausique.....	31
Tableau4: Répartition des cas étudiés en fonction des antécédents familiaux.....	32
Tableau5: Répartition des cas étudiés en fonction des antécédents médicaux personnels.....	33
Tableau6: Répartition des cas étudiés en fonction de la localisation de la tumeur primitive.....	33
Tableau7: Répartition des cas étudiés en fonction de la taille de la tumeur.....	34
Tableau8: Répartition des cas étudiés en fonction de type histologique.....	35
Tableau9: Répartition des cas étudiés en fonction de grade histopronostique SBR.....	36
Tableau10: Répartition des cas étudiés en fonction de la positivité ou négativité des RH.....	36
Tableau11: Répartition des cas étudiés en fonction de l'expression de HER-2.....	37
Tableau12: Répartition des cas étudiés en fonction de type de la maladie métastatique.....	38
Tableau13: Répartition des cas étudiés en fonction de site métastatique.....	39
Tableau14: Répartition des cas étudiés en fonction de type de la chirurgie réalisée.....	40
Tableau15: Répartition des cas étudiés en fonction de modalités de traitement.....	40
Tableau16: Répartition des cas étudiés en fonction de la réponse thérapeutique.....	41
Tableau17: Répartition des cas étudiés en fonction de la progression tumorale.....	42
Tableau18: distribution de taux moyen de CA15-3 selon la première date de progression.....	43
Tableau19: distribution de taux moyen de CA15-3 selon la réponse au traitement (Après 3 mois et 06 mois de traitement).....	44

Introduction

Introduction

Le cancer du sein correspond à une croissance relativement autonome de tissu néoformé au niveau de la glande mammaire (**Larra, 1984**). Il apparaît aujourd'hui comme une maladie complexe caractérisée par l'accumulation de multiples altérations moléculaires.

Le carcinome mammaire occupe actuellement le premier rang de tous les cancers chez la femme dans le monde et constitue chez elle une cause majeure de décès prématuré.

Malgré de considérables progrès dans la prise en charge du cancer du sein, les résultats thérapeutiques restent modestes et son incidence ne cesse d'augmenter depuis 20 ans (**Benrahhah, 2018**).

En Algérie, le cancer du sein vient en tête des cas de cancers recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (**Terki et al., 2015**).

Selon la littérature, les cellules cancéreuses du sein sont le plus souvent impliquées dans la production de l'antigène carbohydrate 15-3 (CA15-3) et présentement de routine, le suivi de cette pathologie est réalisé par le dosage immunologique de marqueur sérique CA15-3, cependant, sa faible sensibilité aux stades précoces de la maladie et son manque de spécificité tissulaire ne permet pas son utilisation pour le dépistage et le diagnostic du cancer du sein. L'intérêt clinique de dosage du CA15-3 dans les cancers du sein est actuellement limité au pronostic et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique (**Ouattara, 2018**).

Toutefois, même si le dosage initial de CA15-3 n'est pas actuellement recommandé, l'intérêt de mesurer sa valeur avant tout traitement est de disposer d'une valeur de référence pour la comparaison en cas d'élévation ultérieure. Le taux de ce marqueur est plus élevé chez les femmes présentant un cancer du sein métastatique et celles dont la maladie progresse rapidement (**Ouattara, 2018**).

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt des dosages de CA15-3 et d'analyser la relation entre le taux plasmatique et la progression de la maladie, ainsi à la réponse thérapeutique au traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

Partie 1 : Cancérogenèse mammaire

I. La glande mammaire normale

I.1. Anatomie

Chez la jeune femme le sein correspond à une éminence arrondie mesurant en moyenne de 10 à 11 cm de hauteur sur 12 à 13 cm de largeur et pouvant peser de 150 à 200 g (**Beauthier et Iefèvre, 1993**). Il se constitue de trois parties, à savoir : la peau, la graisse et la glande mammaire, à proprement parler, incluse dans cette graisse (**Laurent, 2003**). Au nombre de deux les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, et sont situées de chaque côté du sternum. Ils s'étendent de 3^{ème} et la 7^{ème} côte (**Basset, 2014**). Dans chaque sein la glande mammaire est une masse de densité variable (**Chamard, 2016**) c'est une glande exocrine d'origine ectodermique, Elle est composée de 12 à 20 sections appelés les lobes, chacun de ces lobes est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient 10 à 100 acini « acini sécrétoire » ayant pour rôle la sécrétion du lait chez la femme qui allaite. Cette glande est constituée de canaux galactophores ramifiés qui jouent un rôle dans l'acheminement de ce lait au niveau de l'aréole et du mamelon (**Collins et al., 2007**).

I.2. Histologie

Sur le plan histologique, le système alvéole-lobulo-canalair est formé d'une variété de types cellulaires (**Olivier-Bousquet et Devino, 2005**). Les cellules épithéliales cubiques sécrétrices de lait, doublées d'une couche externe discontinue de cellules myoépithéliales contractiles de forme allongées et qui évacuent le lait en se contractant. Les deux couches cellulaires reposent sur une lame basale, qui est apte de limiter la prolifération des cellules épithéliales et d'induire leur polarisation (**Laurent, 2003 ; Sylvian, 2004 ; Vandermoere, 2005**). Dans le mésenchyme ou stroma les adipocytes produisent les acides gras polyinsaturés et leurs dérivés, qui contribuent à la prolifération et à l'organisation des cellules épithéliales, augmentent la vascularisation de la glande mammaire et favorisent la ramification des canaux mammaires (**Vandermoere, 2005**).

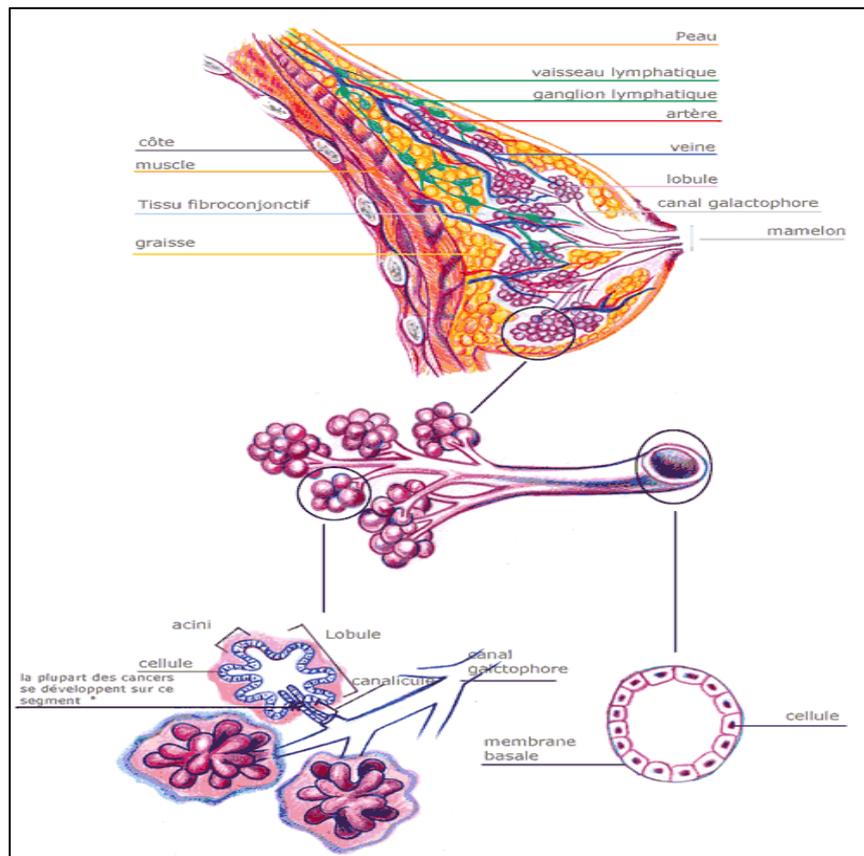


Figure 1 : Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire (**Bastian, 2001**)

I.3. Développement et évolution

L'architecture de la glande mammaire évolue tout au long de la vie de la femme, depuis l'embryogenèse à la ménopause sous l'influence des hormones sexuelles d'origine ovarienne (œstrogène et progestérone), et un certain nombre de facteurs de croissance.

Pendant la période prépubère, qui est une période de quiescence pour la glande mammaire le développement du sein suit principalement la croissance du corps et reste au repos (**Lawrance et Lawrance, 2005**). Durant l'étape pubertaire, le développement des seins est le premier signe de la puberté féminine (**Larousse Médical, 2006**). Les modifications sont importantes et dues à une augmentation des tissus adipeux et conjonctifs. La glande mammaire atteint son développement maximal pendant la phase de la gestation suivie de lactation (**Puddu et Tafforeau, 2005**). A la Ménopause, les glandes mammaires subissent une atrophie ainsi qu'une involution progressive de structures glandulaires. (**Bachelard-Cascales, 2010**).

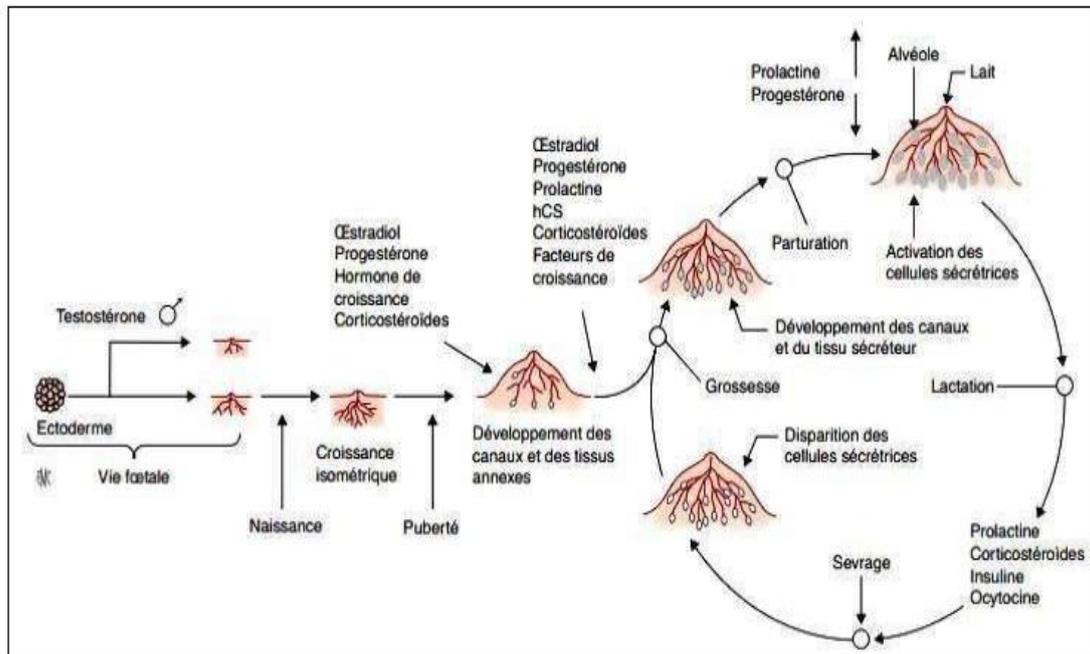


Figure2 : Différentes phases de la croissance et du fonctionnement de la glande mammaire
(Espié et Gorins, 2007)

II. Cancer du sein

L'appellation « Cancer du sein » couvre une grande variété de pathologie cancéreuse affectant cet organe. Il s'agit d'un ensemble de proliférations cellulaires néoplasiques (Saglier et al., 2003) de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme cancer du sein ne désigne que les tumeurs malignes des glandes mammaires. Il s'agit d'une maladie qui se développe en plusieurs phases de latence de plusieurs années avant l'apparition de symptômes cliniques (Tahari, 2013).

Le terme « carcinome » ou « épithélioma » est parfois utilisé, comme synonyme de « cancer ». En réalité le carcinome est un terme spécifique de morphologie microscopique (histologique) qui désigne les types les plus fréquents du cancer du sein d'origine épithéliale (Hachana, 2009).

II.1. Epidémiologie

Le cancer du sein constitue le cancer féminin le plus fréquent et représente un réel problème de santé publique dans le monde tant en terme de mortalité que d'incidence. L'augmentation de l'incidence du cancer du sein dans les 20 dernières années du 20^e siècle est observée dans le monde entier. Il existe toutefois des variations importantes entre les régions du monde (Cordina, 2016)

Les taux d'incidences les plus élevées sont observés dans les pays développés industrialisés, l'Amérique du nord, Australie, Europe de l'ouest, ils sont cinq fois plus élevés que les pays en voie

de développement : Asie, Afrique (Lasset, 2011). Le dépistage systématique du cancer du sein dans les pays développés est à l'origine du taux d'incidence élevé observé. Cependant l'absence de dépistage et la difficulté d'accès au soin dans les pays en voie de développement fait que le taux de mortalité y est beaucoup plus élevé (GLOBOCAN, 2012 ; IARC).

En France, le cancer présentait la plus forte incidence des cancers féminins et la première cause de mortalité. On estime que 52 588 femmes ont été atteintes en 2010 et que plus de 11 000 sont décédées. La situation en France n'est donc guère brillante par rapport au reste de la planète (GLOBOCAN, 2008 et INVS, 2017). Au Maroc, en Tunisie et en Egypte, le cancer du sein occupe également la première place en termes d'incidence en comparaison aux autres types de cancers, soit 37 pour 100 000 femmes avec des taux de mortalité de 19 millions (Espie et Gorins, 2007).

En Algérie, le cancer du sein est au premier rang de l'ensemble des cancers féminins. Son incidence continue son ascension et se rapproche inexorablement de l'incidence mondiale soit 80 nouveaux cas pour 100.000 femmes (Registre des tumeurs Alger 2015). Le cancer du sein est une pathologie dont l'incidence accroit avec l'âge. L'âge moyen des femmes touchées par cette maladie est de 45 ans, mais ce là va de 19 à 97 ans.

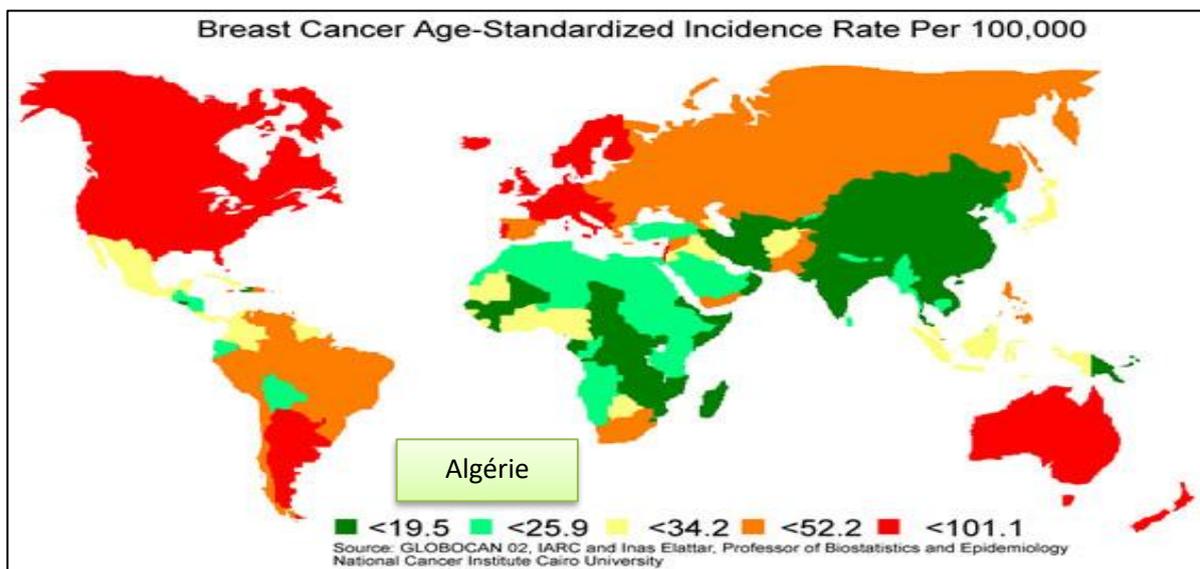


Figure 3 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde (Anonyme 1)

II.2. Facteurs de risque

L'origine des carcinomes mammaires est multifactorielle. Actuellement, plusieurs facteurs de risque sont attribués au risque de développement de cette maladie, mais aucun facteur n'a pu être impliqué directement dans l'étiopathogénie du cancer du sein. Ces facteurs varient considérablement d'une population à une autre sans aucun risque apparu connu.

Les principaux facteurs de risque établis ou suspectés du cancer du sein sont résumés ici :

- **Le sexe :** C'est le principal facteur de risque de cancer du sein, plusieurs études (**Giordano et al., 2005**) rapportent que ce dernier est quasi exclusif aux femmes, car chez l'homme seulement 1/100 en est atteint.
- **L'âge :** Représente un facteur de risque important vis-à-vis le cancer du sein, il est non modifiable. Plus une femme avance en âge, plus le risque d'apparition de ce cancer augmente .cette maladie affecte très rarement les jeunes femmes de moins de 30ans, et le risque d'en développer augmente entre 45ans et 75ans puis diminue progressivement (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**).
- **Facteurs personnels, familiaux et génétiques**

- **Personnels**

Les femmes qui ont déjà été atteintes par un premier cancer du sein risquent d'avantage de développer encore un cancer soit dans le même sein ou dans le sein opposé, mais la plupart d'entre elles ne sont pas atteinte de nouveau d'un cancer du sein.

- **Familiaux et génétiques**

Les antécédents familiaux constitueraient un facteur de risque majeur de cancer du sein (**familial breast cancer, 2001**). Les formes familiales avec une prédisposition génétique concernant seulement 5 à 10% des cancers du sein et se transmet sur le mode autosomal dominant. Le risque est deux fois plus élevé si le cancer s'est déclaré chez une ou plus d'une parente de premier degré (Mère, sœur, fille). Les mutations des gènes suppresseurs de tumeur (Breast Cancer Antigen) BRCA1 et BRCA2 sont les plus impliqués dans la survenu des cancers du sein héréditaires. Ils multiplient par dix le risque de la maladie .Ces cancers surviennent généralement avant l'âge de 50 ans, mais il n'est pas rare de voir des cas diagnostiqués à un âge plus avancé.

- **Facteurs hormonaux**

- **Facteurs endogènes**

Une imprégnation hormonale prolongée augmente le risque de développer un cancer du sein, comme : l'âge de la puberté précoce: <12 ans, La ménopause tardive : >55ans et la première grossesse tardive ou nulliparité : > 30ans (**Lux et Cornil , 2009**).

- **Facteurs exogènes**

- **Contraceptifs oraux :** Les contraceptifs hormonaux dits œstroprogestatifs sont classés cancérrogènes de groupe 1 par le CIRC (Centre International de recherche sur le cancer) depuis 2005, correspondant à un risque avéré (**Cogliano et al., 2005; Autier et al., 2007**). Leur utilisation courante accroît le risque du cancer du sein de 25% chez les femmes qui les utilisent pendant une longue durée (plus de 4ans).

-Traitement hormonal substitutif (THS) : Quand la ménopause est installée, le THS est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes .Les utilisatrices de THS présente un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé (**Dubard-Gault, 2013**).

➤ **Autres facteurs de risques modérés**

Beaucoup d'autres facteurs de risques externes liés aux habitudes, mode de vie et nutrition tels que : l'obésité, la consommation régulière d'alcool, le tabagisme, une alimentation riche en graisse, les pesticides, le stress oxydatif, le travail de nuit, l'inactivité physique, les radiations ionisantes, et biens d'autres peuvent favoriser le risque du cancer du sein.

II.3. Classification des cancers du sein

II.3.1.Classification histologique

Plus de 95% des lésions mammaires se développe à partir des cellules épithéliales. On les appelle « Les adénocarcinomes ». (Adéno : vient de glande mammaire et carcinome : vient de cellules épithéliales).Ils sont les tumeurs malignes les plus fréquents. Ces tumeurs se développent à partir des canaux galactophoriques, ils sont qualifiés de : « Carcinomes canalaire », ou des lobules de la glande mammaire, ils sont dits : « Carcinomes lobulaires » (**Bicar, 2018**).

L'OMS (Organisation mondiale de la santé) a proposé une classification basée sur leurs aspects morphologiques (**Lakhani et Ellis, 2012**). Elle classe les tumeurs en deux(02) types distincts en fonction de leurs natures anatomopathologique.

II.3.1.1. Les carcinomes non infiltrants

Correspond à une prolifération des cellules cancéreuses qui se limite aux canaux ou aux lobules mammaire, sans franchir la membrane basale, ni envahir le tissu conjonctif voisin, et sont dits : « In situ». Suivant le siège de la prolifération, on individualise deux formes de carcinome in situ : les carcinomes canalaire in situ (CCIS) et lobulaire in situ (CLIS), le premier représente 04% et montre le plus souvent des microcalcifications mammographiques et une multicentricité, le second représente 2.5% des cancers, et se caractérise par son caractère multicentrique et sa tendance à la bilatéralisation (**Colin-Cassin, 2013**) ; (**INCA**).Ces carcinomes ne présentent donc pas de risque métastatique, mais il arrive que les CCIS infiltrant les tissus voisins et deviennent des cancers infiltrants (**Tavassoli, 2008**).

II.3.1.2. Les carcinomes infiltrants

Appelé aussi carcinomes invasifs. Ils sont de taille variable, de moins de 10 mm de diamètre à plus de 8 cm dans des lésions dépistées par mammographie (Nait, 2018). Ils se distinguent par la capacité des cellules cancéreuses à envahir et infiltrer les tissus voisins, et entraînent la formation de métastases en se propageant vers d'autres parties du corps. Ce groupe est constitué de plusieurs entités dont le carcinome canalaire infiltrant, le plus fréquent des tumeurs malignes environ 70% des cancers du sein, et le carcinome lobulaire infiltrant qui représente 5 à 15% des cancers du sein. De nombreux autres carcinomes infiltrants plus rares sont également décrits (Konan, 2016).

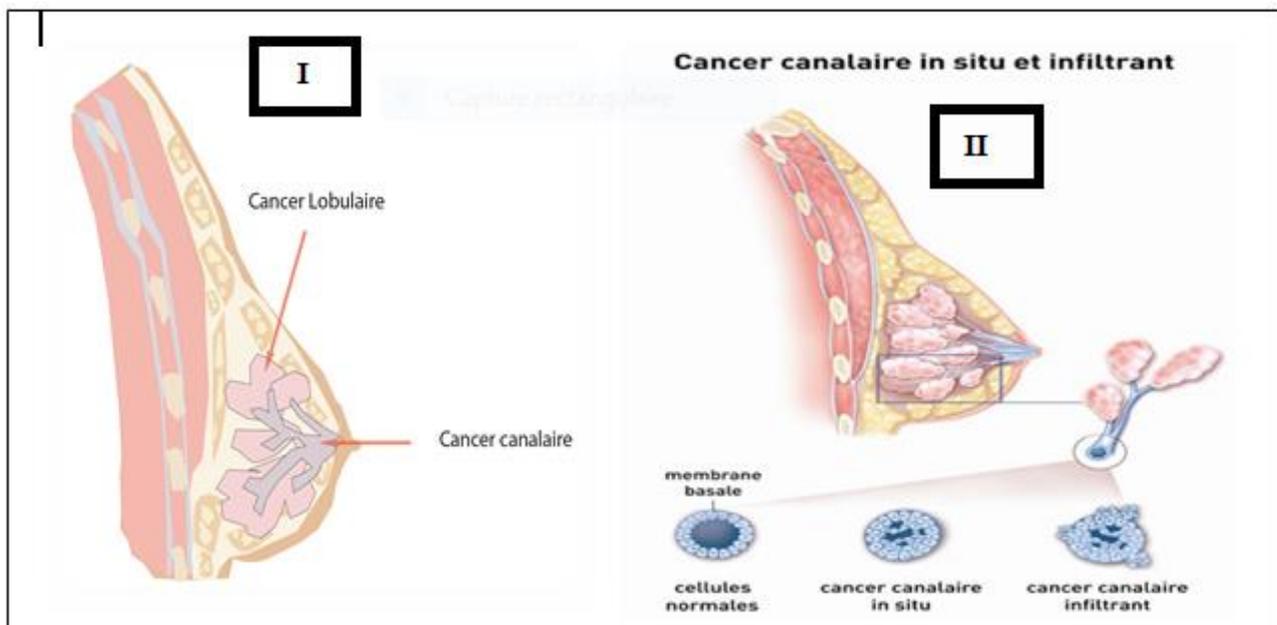


Figure 4 : I : carcinome lobulaire et canalaire, II : Description du cancer canalaire in situ et infiltrant (Luporsi et Leichtnam-Dugari, 2007)

II.3.2. La classification TNM

Les différents cancers du sein ainsi que leurs degré d'évolution locale et métastatique sont classifiés selon des stades bien définis, basés sur l'apparence des cellules. La classification clinique et descriptive la plus utilisée pour le cancer du sein est la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis), qui a été retenue comme de base de classification de l'UICC (Union International Contre le Cancer) (Broeders et al., 2000). Elle a pour but de stadifier les carcinomes selon leur extension clinique et histopathologique, ce qui contribue à déterminer le traitement et à évaluer le pronostic de la maladie tumorale. La classification TNM est fondée sur trois critères : la taille de la tumeur primaire(T), le nombre de ganglions lymphatique (N) touchés ou non, et la présence ou non de métastases(M).

Elle distingue le stade clinique préthérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post chirurgical noté "pTNM", et elle comporte trois items à lesquels des chiffres sont associés (Uehiro et al., 2013). (Annexe 1).

A partir des critères de la classification TNM, un regroupement en stades allant de chiffre 0 à 4 a été effectué par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), et qui permet d'indiquer et de différencier d'une part, les stades précoces (stades I et II) des stades avancés (stades III et IV) et d'autre part, les cancers du sein opérables (stades I, II et IIIA) des cancers du sein inopérables (IIIB, IIIC et IV) (Uehiro et al., 2013). (Annexe 2).

II.3.3. Classification histopronostique SBR

Il s'agit de grade de la tumeur réalisé par l'anatomopathologiste sur examen histologique des tissus prélevés lors d'une biopsie ou au cours de l'intervention chirurgicale. Le grade *Scarff Bloom et Richardson* est basé sur les caractéristiques des cellules tumorales et leurs relations entre elles. Il consiste à évaluer 3 paramètres morphologiques : la pauvreté en structures glandulaires bien définies ou l'architecture tumorale, irrégularités des noyaux et richesse en mitose (Laurière, 2006). Chaque élément est évalué individuellement avec attribution d'un score entre 1 et 3. Le grade histologique SBR résulte de l'addition de ces 3 scores.

Plus le grade est élevé, plus la tumeur est agressive et plus le pronostic est mauvais (Elston et Ellis, 1991). Les cancers du grade I sont mieux différenciés tandis que les cancers de grade 3 le sont moins (AMAT et al., 2002).

II.3.4. Classification moléculaire

La classification moléculaire en classes ou sous-type est le résultat de l'utilisation de techniques d'analyses transcriptionnelles et génomiques à haut débit telles que les puces à ADN. Ces techniques facilitent l'identification des gènes ciblés par les altérations tumorales (Charafe-Jaufret, 2007). Elle est développée dans un but essentiellement pronostique (Verbeke, 2010).

➤ **Luminal-like** : Les tumeurs de ce type expriment les RH et leurs gènes codent pour les protéines des cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules mammaires (CK8, CK18, CK19). Elles représentent plus de 50% des cancers du sein. Cette catégorie est subdivisée en deux groupes :

- **luminal A** : retrouvé dans 56 à 61% des cas, caractérisé par des niveaux d'expression élevés de RE et est associé à un bon pronostic (statut RE+/RP+/HER2-).
- **luminal B** : retrouvé dans 9 à 16% des cas, présente des niveaux d'expression de RE faibles ou modérés, souvent associés à l'expression d'autres marqueurs comme HER2, EGF, Ki-67

et la cycline E (statut RE+/RP+/HER2+). Ces tumeurs ont généralement un pronostic plus défavorable.

Les tumeurs luminal-like sont sensibles à l'hormonothérapie.

- **HER2-enrichi** : représente environ 25% des cancers du sein, caractérisé par la surexpression et l'amplification de l'oncogène HER2 et par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (RE-/RP-/HER2+). Les cellules tumorales de type HER2+ présentent majoritairement des mutations de p53. Ces tumeurs sont peu différenciées et possèdent un mauvais pronostic. Elles ne répondent pas à l'hormonothérapie.
- **Basal-like** : Cancers de haut grade, souvent triple négatifs (RE-/RP-/HER2-), ils sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent très souvent des mutations de p53 et de BRCA1.

II. 4. Caractéristique des cancers du sein par Immunohistochimie

➤ Expression des récepteurs hormonaux

Le statut des RH, récepteurs à l'œstrogène « RE » et récepteurs à la progestérone « RP » est historiquement le premier paramètre prédictif recommandé dans le cancer du sein (**Panel, 1996**), permettant de prédire la réponse à l'hormonothérapie, première thérapie ciblée indiquée dans la maladie. La probabilité de réponse à l'hormonothérapie est d'environ 70 % pour les tumeurs RE+/RP+, contre moins de 10% pour les tumeurs RE-/RP- (**De cremoux et al., 1996**). Donc la présence des RH est associée à un meilleur pronostic en termes d'intervalle sans rechute et de survie (**Mombelli, 2014**).

➤ Récepteurs HER2

L'amplification du gène HER-2 (human epidermal factor receptor 2) est retrouvée dans environ 20% des cancers du sein infiltrant (**Ross et al, 2009**), elle induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique. Les tumeurs HER2 positives sont plus agressives et fréquemment associées à une atteinte ganglionnaire et à une survie sans récurrence plus courte (**Ferrero-Poüs, 2000**), aussi souvent liées à un plus haut grade de malignité.

➤ L'antigène Ki-67

Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération. Cet index permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales, qui est un des paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein. Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 en Immunohistochimie. Il

est également utilisé comme marqueur prédictif suite à des essais adjuvants et néoadjuvants. (Mombelli, 2014).

II. 5.processus de Cancérogenèse mammaire

II.5.1.Histoire naturelle de la tumeur

La cancérogenèse mammaire est un phénomène multifonctionnel et long. C'est l'ensemble d'évènements qui aboutit à l'apparition clinique de la maladie et son évolution sous forme de métastases. Le cancer du sein se développe à partir de l'épithélium du canal galactophore terminal précédent le lobule ou unité ducto lobulaire.

Il évolue initialement dans la glande, vers la peau et les plans profonds .Son temps de dédoublement est de trois mois (Gamaz, 2017).

La cancérogenèse correspond à une succession d'étapes, la première étape dite : **initiation** de la cancérisation, s'agit de mutations irréversibles provoquées par un cancérigène génotoxique ou initiateur tumoral. Les agents initiateurs peuvent être des virus, des produits chimiques....Les lésions peuvent concerner des gènes impliqués dans la croissance ou la différenciation cellulaire. Il peut également s'agir d'activation d'oncogènes ou de perte de suppresseur de tumeur dans des cellules souches adultes. La 2ème phase dite : **Promotion** correspond à la prolifération intense des cellules initiées. Cette prolifération favorise l'apparition d'autres mutations qui s'accumulent. Des substances exogènes ou endogènes peuvent jouer le rôle de promoteurs tumoraux. Il s'agit d'hormones, de facteurs de croissances, de cytokines. Lors de la troisième phase, dite : **Progression**, la transformation irréversible en cellules cancéreuses requiert des altérations génétiques supplémentaires (Boujard et al., 2015). La tumeur maligne s'installe, puis des cellules métastatiques se propagent à d'autres tissus connus. (Russo et al., 2000).

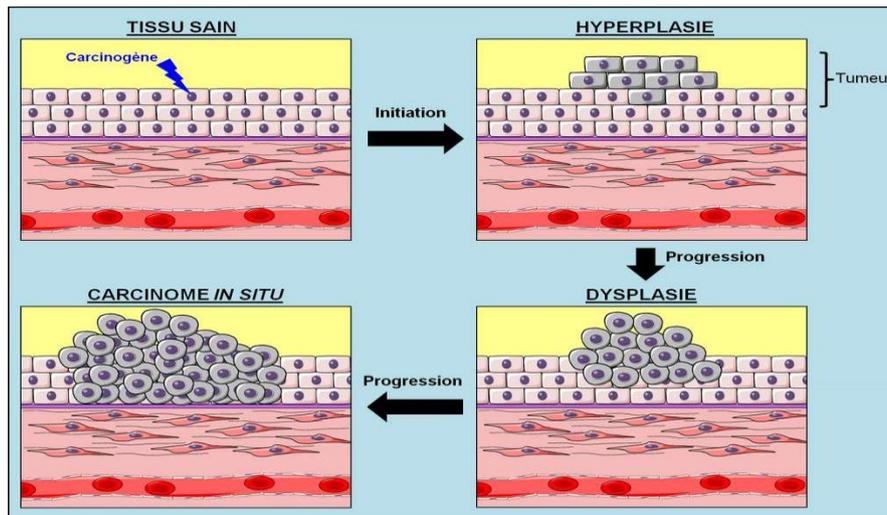


Figure 5 : Mécanisme de la cancérogenèse (Anonyme2)

II.5.2. Mécanisme cellulaire et moléculaire de l'oncogénèse

II.5.2.1. Origine multifactorielle

La cancérogenèse mammaire est un phénomène multifactoriel, impliquant plusieurs gènes, dans les formes héréditaires (Anomalies génétiques constitutionnelles) comme dans les formes sporadiques (Anomalies génétiques somatiques). Les modifications génétiques associées à cette transformation maligne sont souvent des mutations qui produisent une augmentation de la fonction du gène (oncogène) ou une perte de fonction (anti-oncogènes ou suppresseur de tumeur).

II.5.2.2. Anomalies génomiques et moléculaires

➤ Amplification et surexpression d'oncogènes

Les altérations génétiques peuvent concerner la partie régulatrice ou la partie codante du gène. Dans les cancers du sein, l'activation des oncogènes par amplification génique a été fréquemment décrite ; les mutations ponctuelles, les insertions ou les réarrangements géniques ont été moins observés (Bieche et Lidereau, 1997). Les amplifications principales concernent 3 oncogènes :

- **Oncogène myc** : est l'un des premiers proto-oncogène étudié, localisé en 8q24, codant la protéine myc nucléaire susceptible d'augmenter la transcription et qui intervient aussi dans la régulation de l'apoptose. Sa fréquence d'atteinte est plus élevée en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire ou grade histopronostique élevé.

- **Ccdn1** : oncogène souvent amplifié dans les tumeurs mammaires, localisé sur le chromosome 11q13, et codant la cycline D1 qui régule la transition G1 /S du cycle cellulaire (**Bartkova et al., 1996**). Ces amplifications sont observées dans plus de 15% des cas.
- **Proto-oncogène c-erbB2** aussi appelé HER-2 (human epidermal growth factor receptor) ou neu, localisé en 17q21.22, codant la protéine P185erB2 , protéine de la famille des récepteurs de l'EGF (Facteur de croissance épidermique). Il est surexprimé dans 10 à 46 % . Cette amplification est accompagnée d'une surexpression de l'ARNm et de la protéine (**Revittion et al., 1998**).

➤ Inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs

Des inactivations de gènes suppresseurs de tumeurs (ou anti-oncogènes) tels que p53, rb , BRCA1 et BRCA2 sont également fréquentes. Par exemple, environ 20 à 40% des cancers sein présentent une mutation du gène p53. Cette phosphoprotéine nucléaire joue un rôle majeur dans le contrôle du cycle cellulaire, de la réparation et de la synthèse de l'ADN, de la différenciation et de la mort programmée. De plus, une perte d'hétérozygotie au niveau de la région 17q13, où se situe le gène P53 est retrouvée dans plus de la moitié des cas étudiée.

Le gène rb , le premier gène suppresseur de tumeur découvert , localisé au niveau de la région 13q14, qui code pour une protéine de 105 à 110 kDa , impliquée dans le contrôle de croissance et du cycle cellulaire et qui peut se lier à différentes protéines cellulaires dont les cyclines D. Une mutation au niveau des deux gènes BRCA1 (17q21) et BRCA2 (13q12) entraîne l'apparition du cancer du sein . Les protéines BRCA sont impliquées dans la réparation des anomalies au niveau de l'ADN, l'activation transcriptionnelle d'autres suppresseurs et le contrôle de cycle cellulaire grâce à leurs interactions avec rad51 (enzyme de réparation de l'ADN), P53, l'ARN polymérase II. (**Yoshida et Miki, 2004**). L'E-cadhérine est aussi considérée comme un suppresseur de tumeur et suppresseur de métastase (**Cowin et al., 2005**). Elle régule négativement l'activité de récepteur à activité tyrosine kinase comme l'EGF (**Qian et al., 2004**).

II.6. Le cancer du sein métastatique

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 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 et les modalités de traitement les rechutes métastatiques sont encore fréquentes. 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 et al., 2004).

II.7. La cascade métastatique

La formation des métastases inclut dans sa première étape l'angiogénèse. Ce phénomène est défini par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants.

Cette cascade de formation de métastases commence par le détachement des cellules du feuillet épithélial et la transition épithélio- mésenchymateuse (TEM) de ces cellules permet ensuite leur passage dans la circulation sanguine, ce qu'on appelle l'intravasation qui est la voie la plus commune (Chambers et al., 2002 ; Ledford et al., 2011). Les cellules s'arrêtent ensuite dans un lit vasculaire distant et peuvent quitter les vaisseaux pendant la phase d'extravasation. La dernière étape, la colonisation, consiste à former des métastases dans les tissus distants (Hunter et al., 2012). Les principaux sites métastatiques dans le cancer du sein sont : le foie, le squelette, avec des métastases essentiellement ostéolytique, l'appareil respiratoire sous forme de nodules parenchymateux, d'une lymphangite carcinomateuse ou d'un épanchement pleural, et le cerveau.

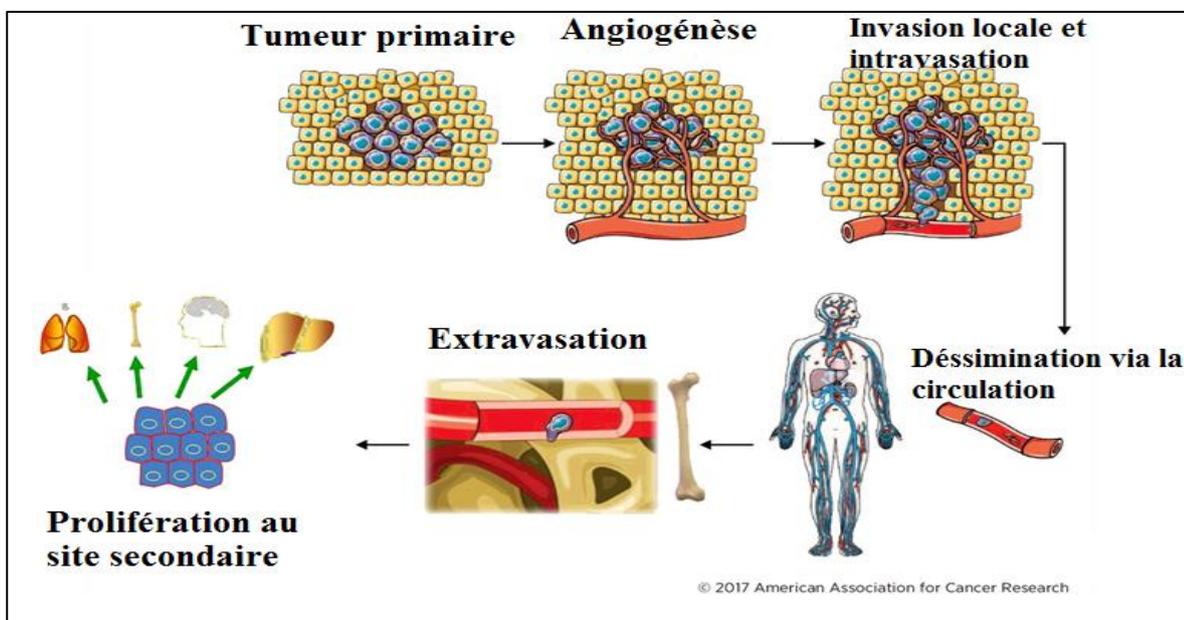


Figure 6: La cascade métastatique (American association for cancer research, 2017)

II.8. Les outils de Diagnostic du cancer du sein

L'étape diagnostique est essentielle puisque la précocité du diagnostic améliore le pronostic (Gamaz, 2017).

Il est plus performant quand il est réalisé lors de la première phase du cycle menstruel. ce dernier ne permet la découverte que de tumeur de taille supérieur 5cm, il est plus facile si le sein est petit et la tumeur superficielle.

➤ Examens radiologique

- **La mammographie** : est toujours l'examen de référence pour le diagnostic et la surveillance du cancer du sein grâce à leur excellente sensibilité. Elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, en oblique externe (Gamaz, 2017). L'image de la mammographie renseigne sur l'opacité, le contour, le volume, et la réaction ou l'épaississement de la lésion (Mombelli, 2014).
- **L'échographie** : est indispensable dans le cas où les cancers ne sont pas perçus lors du dépistage mammographique (El manaa, 2013), cet examen utilise des ondes sonores de haute fréquence pour produire des images afin de différencier une masse liquide (kyste), d'une masse solide, d'identifier la région atteinte ou de guider une biopsie (Mombelli, 2014).
- **IRM (l'imagerie par résonance magnétique)** : donne un meilleur bilan lésionnel en permettant de mieux préciser la forme, la multifocalité, la multi centralité de la tumeur. Elle a une bonne sensibilité dans la détection des cancers invasifs ; elle peut être utilisée chez les femmes jeunes à haut risque génétique (Nait Behloul, 2018).

➤ **Examen anatomopathologique** : plusieurs sortes de prélèvement peuvent être réalisées, et permet d'établir le diagnostic de malignité à partir d'une biopsie ou d'une pièce opératoire.

- **La cytoponction** : est un prélèvement cellulaire qui s'effectue avec des aiguilles de 20 à 25 G selon le type d'image, le volume du sein la profondeur de la lésion de faible coût et de réalisation facile, elle est particulièrement indiquée pour drainage des kystes et des abcès.
- **La biopsie** : sont des prélèvements tissulaires, ils ont l'avantage du ramener une carotte tissulaire sur laquelle peut être effectué un diagnostic histologique avec précision du type tumorale, du caractère infiltrant, une recherche de multifocalité et de facteurs prédictifs et pronostiques (Nait Behloul, 2018).

II.9. Moyens thérapeutiques

Le traitement du cancer du sein repose sur l'association d'un traitement locorégional basé sur la chirurgie et la radiothérapie, et un traitement systémique, basé sur la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie.

II.9.1. Traitement locorégional

II.9.1.1. La chirurgie

Elle occupe la première place dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein. L'intervention vise à enlever la tumeur ou le sein. Elle peut être le seul traitement réalisé ou être suivie d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie. Ces traitements complémentaires de la chirurgie sont dits : adjuvants. L'intervention est parfois précédée d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie en vue de réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'intervention. Ces traitements réalisés avant l'intervention sont dits : néo adjuvants. L'exérèse comprend plusieurs interventions :

- **Chirurgie mammaire conservatrice ou tumorectomie** : elle consiste à enlever la tumeur, ainsi qu'une quantité suffisante de la glande avoisinante pour que la résection de la tumeur soit complète (Gamaz, 2017). Elle permet à la patiente de conserver la plus grande partie de son sein.
- **Chirurgie mammaire non conservatrice ou mastectomie** : elle consiste à enlever dans son intégralité la totalité de la glande y compris l'aréole et le mamelon. Elle est associée à un curage axillaire pour tous les carcinomes infiltrants (Bénédicte, 2004).
- **Exérèse de ganglion sentinelle** : elle consiste à enlever le ou les premiers ganglions lymphatiques de l'aisselle les plus proches de la tumeur.
- **Curage axillaire** : il consiste à retirer un ensemble de ganglions lymphatiques de l'aisselle. Il a pour but d'enlever les cellules cancéreuses qui auraient pu se propager jusqu'aux ganglions lymphatiques et ainsi de réduire le risque de récurrence de la maladie.

II.9.1.2. La Radiothérapie

La radiothérapie est une méthode qui utilise des radiations ionisantes pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. Elle consiste à diriger précisément les rayonnements sur la zone à traiter, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants, dits organes à risque.

80% des malades ayant un cancer du sein seront traitées par une radiothérapie dont le but est de diminuer les récurrences locorégionales et d'améliorer la survie. (Helfre et al., 1996)

II.9.2. Traitement systémique

II.9.2.1.Chimiothérapie

Les traitements ciblés bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Son utilité est appréciée en fonction du stade du cancer au moment du diagnostic et des facteurs de risque de récurrence. (Jaaback et Johnson, 2006).

II.9.2.1.2.Hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée pour les tumeurs prédites hormonosensibles, c'est à dire, lorsque les récepteurs aux hormones œstrogènes et/ou progestérone sont exprimés. Elle a pour objectif la suppression de la production de ces hormones féminines par l'organisme, ou le blocage de leur fixation sur les cellules tumorales, empêchant ainsi leur action sur le développement de la tumeur. En situation adjuvante, l'hormonothérapie est prescrite pendant au moins cinq ans afin de diminuer les risques de récurrence (Martin, 2017) .

Partie II : Système oxydants et système antioxydants

I. Stress oxydatif

Se définit comme un déséquilibre de la balance entre les systèmes de défense antioxydants et la production accrue des espèces réactives de l'oxygène (ERO OU ROS) en faveur de ces dernières. Ce déséquilibre peut avoir divers origines, telles que la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnelle en antioxydants ou même exposition environnementale a des facteurs pro-oxydants, les conséquences qui se déroulent correspondent à des altérations au niveau des protéines une apparition de cassures au niveau de l'ADN ou des atteintes de l'intégrité de la membrane cellulaire par l'induction de la peroxydation lipidique (Tahari, 2013).

I.1.Les Espèces réactives de l'oxygène ERO

Les ERO sont une famille d'entités chimiques regroupant les dérivés non radicalaires et les radicaux libres oxygénés, sont considérées comme des sous-produits toxiques du métabolisme normal de l'oxygène et impliquées dans de nombreuses pathologies, aussi bien dans les cancers mammaires.

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux libres (Hamdan, 2013), qui sont tout corps qui contient un ou plusieurs électrons libres le rendant très réactif, Ces derniers dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron.

On peut diviser les ROS en deux grandes catégories :

- Les ROS radicalaires : possèdent un électron non apparié sur l'orbitale externe. Du fait de sa très grande réactivité, ils ont une durée de vie très courte (Tahari, 2013), par exemple l'anionsuperoxyde ($O_2\bullet$), le radical hydroxyle ($OH\bullet$) et l'oxyde nitrique. $NO\bullet$.
- Les ROS non-radicalaires : ils sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux libres, par exemple : le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) , l'oxygène singulet ($O_2\bullet$) et le nitroperoxyde ($ONOOH$) (Hamdan, 2013).

L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé Espèces Réactives de l'Oxygène ou ROS (Hamdan, 2013).

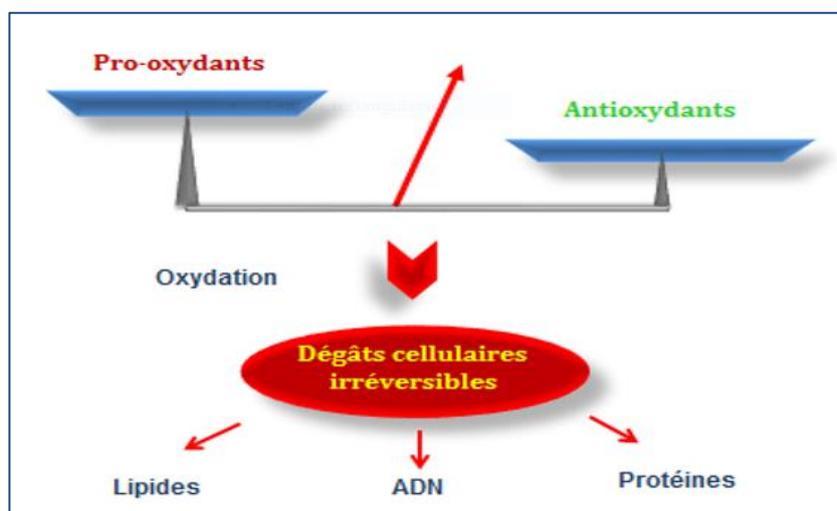


Figure 7 : Déséquilibre dans la balance redox d'une cellule (Meheseme, 2016)

I.2. Implication des espèces oxygénées activées dans le développement du cancer

Le stress oxydatif est aussi impliqué dans les étapes de développement de cancer, dans ce cas Les ROS, jouent un rôle important dans l'altération du matériel génétique des cellules. Le radical hydroxyle s'attaque à la guanine, base purique constitutive de l'ADN, qui se transforme en 8 hydroxy-2' déoxyguanosine. Ceci a comme conséquence l'apparition d'une mutation au niveau de l'ADN (Figure 8).

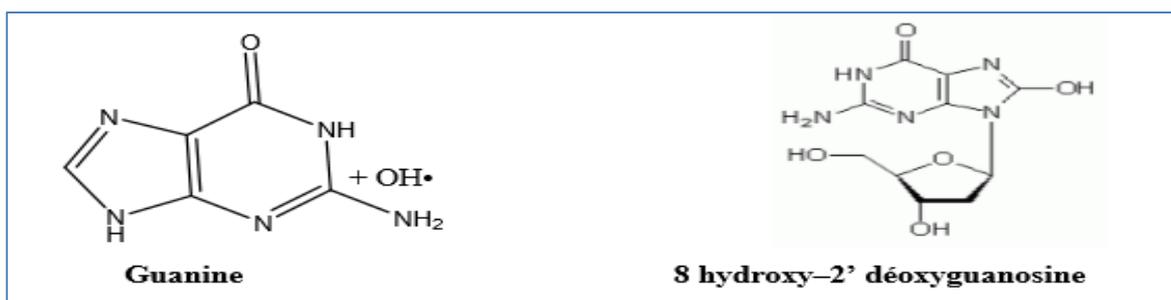


Figure 8 : Transformation de la Guanine en 8 hydroxy -2' déoxyguanosine (Hamdan, 2013)

L'oxygène singulet réagit aussi avec la guanine pour former un autre dérivé oxydé, la 8-oxo-7, 8-dihydroguanine. (Pincemail et al., 1999). (Figure 9)

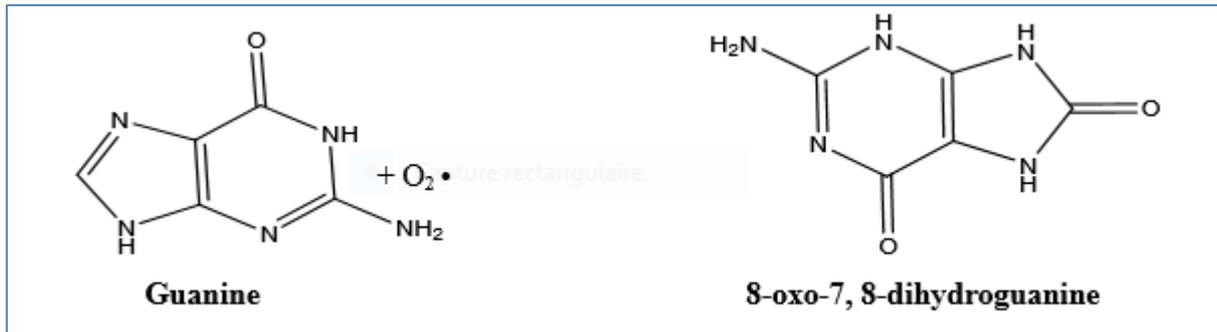


Figure 9 : Transformation de la Guanine en 8-oxo-7,8-dihydroguanine (Hamdan, 2013)

Les ROS peuvent aussi agir comme messagers secondaires en modifiant dans la cellule la régulation rédox du glutathion (GSH) qui est un agent antioxydant important. Il en résulte une activation de la thiorédoxine (TRX) qui active le facteur de transcription nucléaire kappa B (NF-KB) normalement dans un état inactif dans le cytoplasme. Une fois activé, le NF-KB migre dans le noyau de la cellule où il peut transactiver des gènes cibles. Il participe de la sorte à la synthèse de nombreux médiateurs comme des protéines d'adhésion impliquées dans le processus du développement du cancer (Figure7).

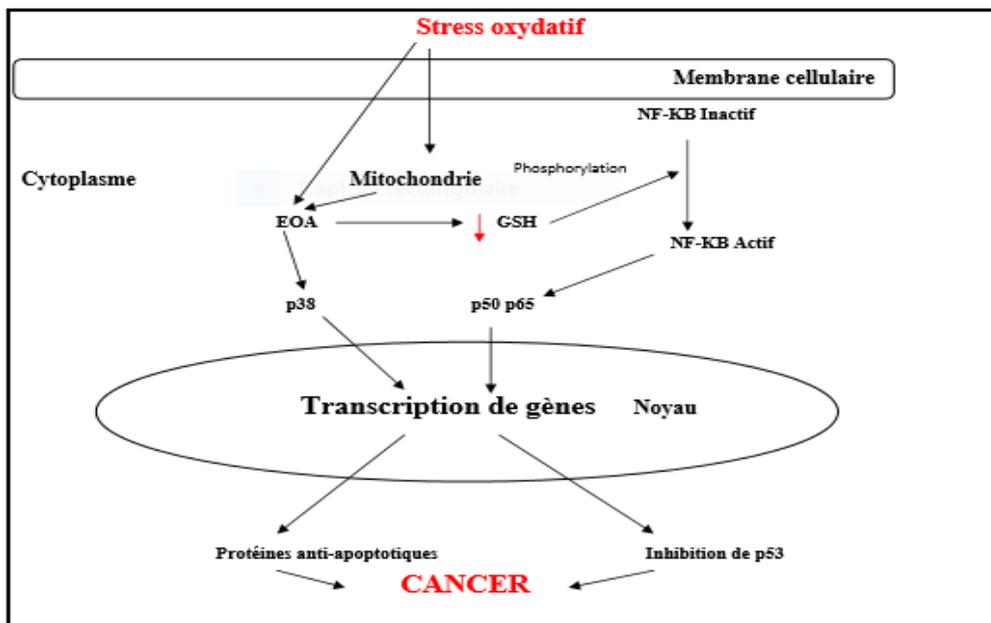


Figure 10 : Implication du stress oxydatif dans la genèse du cancer (Diplock, 1991)

II. Les antioxydants : système de défense contre les radicaux libres

Le terme d'antioxydant est employé pour caractériser un ensemble de substances ou composés, de natures diverses, dont la caractéristique commune est de s'opposer ou de contrôler l'accumulation

des ROS au niveau cellulaire. Cette propriété leur permet d'agir directement ou indirectement en tant que moyen de défense contre les espèces réactives de l'oxygène (**Hamdan, 2013**).

Expérimentalement, il a été bien prouvé que les antioxydants présentent des activités anticancéreuses non seulement en piégeant les ROS, mais aussi en augmentant la réponse immunitaire, en stimulant les gènes récessifs du cancer et en diminuant l'expression d'oncogènes ou en inhibant l'angiogenèse des tumeurs (**Gamet et al., 1999**).

Pour se protéger des effets délétères des radicaux libres l'organisme dépose d'un ensemble complexe de défense antioxydants. L'une est apportée par l'alimentation sous forme de fruits et légumes riches en vitamine C, E, caroténoïdes, biquione, flavonoïdes, glutathion ou acide lipoïque. L'autre est endogène et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase) de protéines (ferrine, transferrine, albumine) et de système de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydantes.

La nature des systèmes antioxydants diffère selon les tissus et les types cellulaires et selon qu'on se trouve dans le milieu intracellulaire ou extracellulaire, et dans le système de défense antioxydant de notre organisme, on distingue des systèmes enzymatiques comme : la catalase et non enzymatiques comme l'acide urique, la bilirubine, la mélanine (**Tahari, 2013**).

Partie III : Marqueurs biologiques sériques et cancer du sein

I. 1. Définition d'un marqueur tumoral sérique

Le premier marqueur tumoral a été décrit en 1848 par Henry Bence Jones qui rapportait la présence d'une « protéine anormale » dans les urines de patients atteints de myélome (**Carole, 2011**). En biochimie clinique, un marqueur tumoral est une substance ou biomolécule (protéine, glycoprotéine ou peptide) sécrétée par un tissu tumoral, dont la concentration dans un fluide biologique (sang le plus souvent) est corrélée au développement de la tumeur dont il est issu (**Rousse et al., 2000**). Cependant chez les sujets sans pathologie cancéreuse, les marqueurs tumoraux peuvent être retrouvés en faible quantité dans le sang. Une dizaine de marqueurs sont actuellement dosés en routine. Leur prescription est très large, parfois abusive (**Bénédictte, 2004**). On peut définir deux types de MT, les marqueurs de fonction : hormones (choriogona- dotrophines), enzymes (neuron specific enolase NSE), composants cellulaires (kératines) et les marqueurs d'immunité : antigènes tumoraux tels CA 15-3, CA 125, CA 19-9, PSA.... (**Rousse et al., 2000**). Leur structure moléculaire n'est toujours pas connue en détail. La majorité d'entre eux ont une structure de glycoprotéine,

c'est à dire un squelette protéique sur lequel sont greffées des structures complexes de sucres ou leurs dérivés.

Un biomarqueur tumoral est dit pronostique lorsqu'il est évalué chez un patient qui ne reçoit pas un traitement ou n'est pas suivi dans un protocole standard. Il permet de déterminer le potentiel évolutif tumoral chez un patient et d'identifier ceux qui nécessitent une thérapie adjuvante. (Karama, 2013).

I.2. Marqueur tumoral idéal

Dans le cancer du sein le marqueur tumoral idéal devrait combiner l'ensemble de caractéristiques suivantes : Il doit être exprimé uniquement par les cellules cancéreuses du sein et détecter à de très faibles concentration, il doit être spécifique d'une localisation tumorale .Son dosage est simple, rapide, peu onéreux et surtout sensible .La concentration d'un marqueur idéal doit être un indicateur fiable de la masse tumorale et reflète l'évolution clinique et l'efficacité thérapeutique.

Cependant, à l'heure actuelle il n'existe aucun marqueur satisfaisant l'ensemble de ces critères (Bénédicte, 2004).

I.3. Marqueur biologique CA 15-3

I.3.1. Caractéristiques du marqueur CA 15-3

➤ Structure

Le CA 15-3, aussi appelé Carbohydate Antigen 15-3, est le marqueur tumoral le plus utilisé au cours de la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein (Konan et al., 2015). Il a été décrit en 1985 par Tobias et Coll. C'est un antigène glycoprotéique associé aux tumeurs mammaires. Il est défini par son immunoactivité avec deux anticorps monoclonaux (ACM) : l'ACM 115 D8 dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain et l'ACM DF3 dirigé contre la membrane de cellules humaines de cancer du sein (MCF7) issues d'une tumeur mammaire humaine. Il est le produit de gène MUC-1, localisé sur le chromosome 1 (1q21-24), qui code une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 400kDa, la polymorphic epithelial mucin (PME), qui est caractérisée par un nombre variable de séquences répétées (de 30 à 90 fois selon les individus), d'où un important polymorphisme. Elle subit un clivage post-traductionnel suivi de la formation d'un hétérodimère avant sa fixation sur la membrane cellulaire. (Riedinger, 2010).

➤ Fonction

Les produits d'expression du gène MUC-1 ont plusieurs fonctions cellulaires : ils sont impliqués dans l'activation du système oncogène *ras* en augmentant le pouvoir tumorigène de certains

cancers mucins, dans l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire (**Riedinger, 2010**), et joue aussi un rôle dans l'immunosuppression en bloquant l'accès des cellules LAK (lymphokine Activated Killer) aux antigènes de surface, l'activation des lymphocytes T, la sécrétion de cytokines et la prolifération des lymphocytes T activés, ainsi que dans chimiorésistance à certains médicaments cytotoxiques (**Fung et al., 1991**).

➤ **Valeur seuil et demi-vie biologique :**

La valeur seuil usuelle de CA15-3 sérique la plus souvent admise est inférieure à 30 U/ml, valeur variable selon les études et les techniques de dosages, et sa demi-vie plasmatique est comprise entre 8 et 10 jours (**Riedinger, 2010**).

I.4. Les variations du CA15-3

I.4.1. Variations physiologiques

L'âge, le sexe et le tabagisme, période de cycle menstruel, la lactation sont sans incidence sur les taux sériques (**Anaes, 1997**). Cependant, la grossesse s'accompagne parfois d'élévations de CA 15-3 pouvant atteindre 80 U/L. Cette augmentation serait due à des modifications de la glande mammaire entraînant une augmentation de la sécrétion des mucines.

I.4.2. Elévation non spécifique

Divers affections bénignes (mammaire, hépatopathies bénignes, broncho-pneumopathies, Pathologies digestifs inflammatoires, maladies auto-immune) peuvent s'accompagner d'une élévation du CA15-3, en générale de faible importance (<5UI/ml) c'est pour cette raison qu'il n'est pas possible d'utiliser le CA15-3 comme test de dépistage du cancer du sein dans une population générale.

Les adénocarcinomes développés à partir d'autre organes que le sein, en particulier ceux de l'ovaire, du pancréas, du poumon et de l'appareil digestif peuvent également montrer une élévation du CA 15-3 (**Antoine et al., 1994**).

I.4.3. Augmentation du CA15-3 dans le cancer du sein

Chez les femmes atteintes d'un néoplasie mammaire, 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 (**Antoine et al., 1994**).

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

Au moment du diagnostic de la maladie, l'analyse de la littérature montre que le marqueur tumoral sérique CA 15-3 n'est élevé à ce stade que chez moins de 30 % des cas (9 % des stades I et 19 % des stades II) (**Basuyau et al., 2000**). Le taux de CA 15-3 est donc corrélé positivement à la taille de la tumeur, ainsi qu'à l'existence ou non d'invasion ganglionnaires et au nombre de ganglions axillaires envahis (**Wojtacki et al., 1994**). Il est donc rarement élevé lorsque la tumeur est à un stade infra clinique. De ce fait, 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 et al., 2008**).

I.6.Place du CA15-3 dans le diagnostic du cancer du sein

Une méta-analyse, regroupant 23 études, dont les valeurs seuils varient de 24 à 40 KU/l et accorde au CA15-3 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 médiocre sensibilité de ce Marqueur l'empêche d'être utilisé comme moyen diagnostique des cancers du sein. Toutes les conférences de consensus sont unanimes à ce sujet (**Anaes, 1998**) ;(**Sturgeon et al., 2008**).

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

L'intérêt de mesurer le taux de CA15-3 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. (**Anaes, 1998**) ;(**Basuyau et al., 2000**). 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. (**ASCO, 1996**). Un taux initialement élevé de CA15-3 est plus fréquemment rencontré dans les formes évoluées que dans les formes localisées de la maladie (**Anaes, 1998**). Les relations du Ca15.3 pré-thérapeutique avec le stade du cancer ou ses composantes expliquent sa valeur pronostique. Il n'y a pas d'accord actuellement entre les auteurs concernant le caractère indépendant ou non de cette valeur pronostique. Cependant lors d'un bilan d'extension un taux élevé de CA15-3 fait suspecter la présence de métastases dont l'existence est de nature à modifier radicalement la stratégie thérapeutique (**Chourin et al., 2009**). 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**).

I.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 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 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 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.

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

En cas de récurrences locorégionales, la sensibilité de marqueur CA15-3 est faible mais son augmentation constitue alors un facteur pronostique important de métastases ultérieures. Il existe une relation entre le taux de CA 15-3 lors de la récurrence locorégionale et le délai d'apparition des métastases (**Coveney et al., 1995**). D'après certaines études, la fréquence de l'augmentation de CA15-3 semble dépendre du site des métastases (**Antoine et al., 1994**). Les métastases osseuses, hépatiques et multiples sont associées à des valeurs pathologiques de CA15-3 dans respectivement 70,80 et 90% des cas. Cependant, en cas de métastases ganglionnaires, cutanées ou cérébrales, la fréquence de positivité est plus faible. Les valeurs de CA15-3 peuvent atteindre 8000 kU/L en cas de métastases osseuses et 10 000 kU/L en cas de métastases hépatiques et de métastases multiples. Le dosage régulier de ce marqueur tous les deux à trois mois peut donc permettre une détection précoce des récurrences.

Mon travail consiste en une étude rétrospective qui a été réalisée au sein de service d'oncologie médicale du centre Pierre et Marie Curie d'Alger, avec la collaboration du laboratoire de biochimie, sur une période allant de mois de mars au mois de juin 2019.

I. Matériel biologique

I.1.Sang humain

Le sang sur lequel est basé notre dosage est prélevé sur des patientes pas obligatoirement à jeun, généralement au pli de coude sur des tubes héparinés, ensuite centrifugé à l'aide d'une centrifugeuse à 3000 tours par minute pendant 10 minutes pour obtenir le plasma.

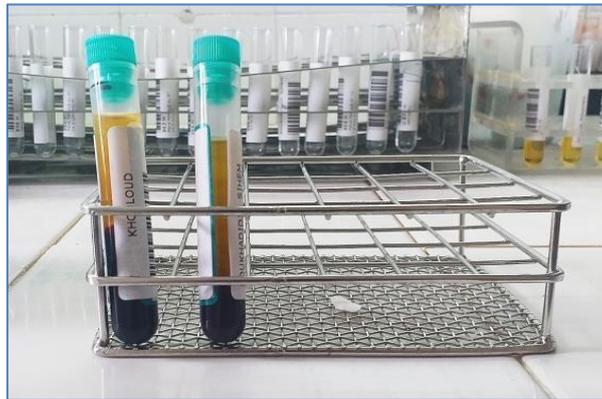


Figure 11 : Tube centrifugés

I. 2.Collecte des données

La collecte de données a été faite sur 60 dossiers de patientes atteinte de cancer du sein métastatique soit d'emblée ou présentant des récurrences à distance, recrutées au service pour prise en charge, et qui avaient bénéficié de dosage répétée de marqueur biologique CA15-3.

Les caractéristiques des données établies à l'aide d'une fiche de renseignement clinique (**Annexe 3**) sont les suivant : Des caractéristiques épidémiologiques (âge, l'indice de masse corporelle, le statut ménopausique, les antécédents personnels et familiaux,), des données cliniques (localisation et la taille de la tumeur), des caractéristiques anatomopathologique de la tumeur (type histologique, grade SBR I/II/III/, statut des récepteurs hormonaux, statut HER2, site et nombres des métastases) et des données thérapeutiques et évolutives.

Pour chaque patiente, un tableau d'évolution de dosage du marqueur tumoral CA15-3 a été rempli à partir des bilans présents dans les dossiers dont un modèle est porté en annexe.

II. Méthodes

II.1. Dosage du marqueur tumoral CA15-3

Le dosage de CA15-3 a été effectué sur l'automate **Cobas-e411**, de la société Roche diagnostics, HITACHI basé sur la méthodologie électrochimiluminescence (ECLIA). (Annexe 4).

➤ Méthode ECLIA (électrochimiluminescence)

L'électrochimiluminescence est la technologie de Roche pour la détection immunologique. Elle correspond à une réaction de chimiluminescence au cours de laquelle des éléments fortement réactifs sont générés à la surface d'une électrode à partir de précurseurs stables.

C'est une méthode d'immunoanalyse dont : un premier anticorps monoclonal est biotinylé, et un deuxième anticorps monoclonal est marqué par du ruthénium. Après addition de microparticules magnétiques revêtues de streptavidine, le complexe Ac-Ag-Ac est lié grâce à l'interaction streptavidine-biotine. Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure où les microparticules sont retenues à la surface d'une électrode par un aimant. L'application d'un voltage induit l'émission chimiluminescente mesurée.

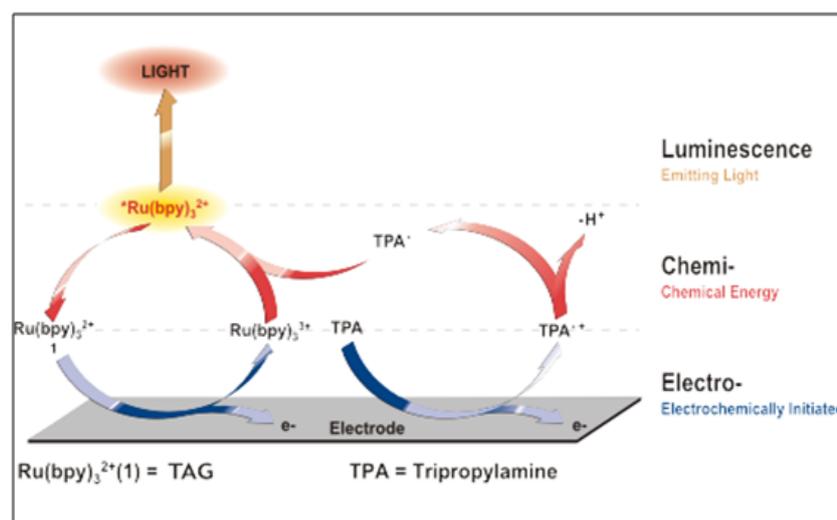


Figure 12 : Principe de l'électrochimiluminescence [ECLIA]

II.2. Principe du dosage de CA 15-3

C'est un test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* du CA 15-3 dans le sérum et le plasma humain. En conjonction avec d'autres procédures cliniques et diagnostiques, la surveillance régulière des taux de CA 15-3 apporte une aide dans: la

détection d'une récidive après rémission d'un cancer du sein aux stades II et III, et le contrôle de la réponse au traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases.

Le CA 15-3 est dosé par méthode Sandwich .La durée totale du cycle analytique : 18 minutes. Ce fait en deux incubations :

- **1^{ère} incubation** : Dans une prise d'essai, l'antigène est mis en présence d'un anticorps monoclonal spécifique de CA 15-3 marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal spécifique de CA 15-3 marqué au Ruthénium .Il se forme un sandwich.
- **2^{ème} incubation** : les microparticules tapissées de Streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la face solide par une liaison Streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transformé dans la série de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de Pro-Cell ou Pro-Cell-M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif.

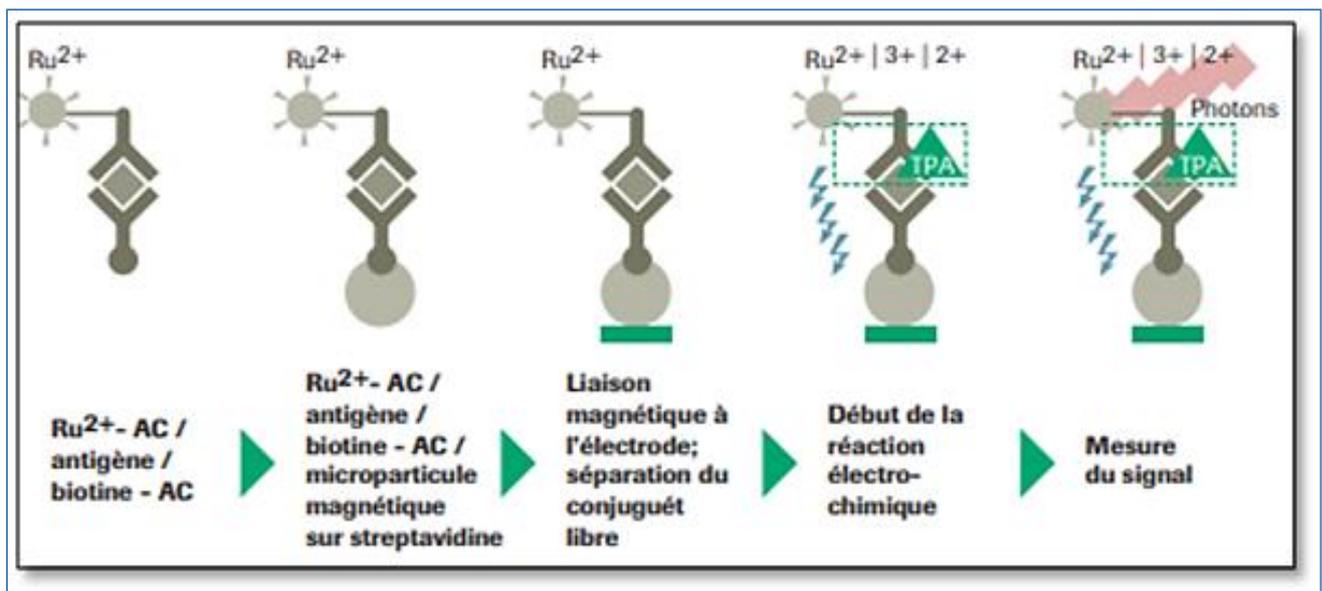


Figure 13 : étapes de la réaction d'électrochimiluminescence lors de dosage de CA15-3 par méthode Sandwich.

II.3. Mode opératoire

La procédure consiste à :

- Allumer l'automate, l'ordinateur ainsi que l'imprimant connecté à cet analyseur.
- Le contrôle de l'appareil est lancé quotidiennement pour assurer l'analyse de nombre des échantillons de la journée.
- Placer les portoirs avec les échantillons dans le plateau des malades qui contient 30 positions.
- Distribution des réactifs dans le plateau des réactifs qui contient 18 positions à la fois.
- le sérum et le réactif sont pipeter dans la cupule destiné à contenir le mélange réactionnel.
- ensuite cliquer sur l'icône commencé pour réaliser l'analyse.
- Après 15 minutes de réaction, les résultats s'affichent sur l'écran.
- Les valeurs sont exprimés en U /ml et la valeur de référence est de 30 U/ml.

II.4. Analyse statistique

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées manuellement avec le logiciel Microsoft Excel. Les valeurs ont été exprimées en pourcentages (effectifs), ainsi en moyenne et en écart type et les résultats ont été représentés dans des tableaux, et sous formes d'histogrammes et des secteurs.

I. Résultats

Nous avons sélectionné 60 dossiers de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique prises en charge au service d'oncologie médicale au CPMC, Alger, originaire de différentes wilayas.

Ces patientes ont bénéficié des dosages répétés du marqueur tumoral CA15-3 tous au long de leur période de traitement.

I.1.Répartition des cas étudiés en fonction des paramètres analysés

I.1.1.Profil épidémiologique des patientes

➤ L'âge

Dans cette série d'étude, les patientes ont été réparties selon les groupes d'âge en 06 classes. La classe modale correspond à celle comprise entre 40 et 50 ans avec un pourcentage de 38,33%, suivie par la tranche d'âge entre 50 à 60ans avec un pourcentage de 33,33%. L'âge moyen était de 53,23 ans, avec une médiane de 52 ans, et des extrêmes de 30 ans et 83 ans. L'histogramme ci-dessous (Figure 14), représente la répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.

Tableau1 : Répartition des cas étudiés en fonction de l'âge.

Tranche d'âge :	Effectifs :	Pourcentage%
[30-40[2	3.33%
[40-50[23	38.33%
[50-60[20	33.33%
[60-70[13	21.67%
[70-80[1	1.67%
[80-90[1	1.67%

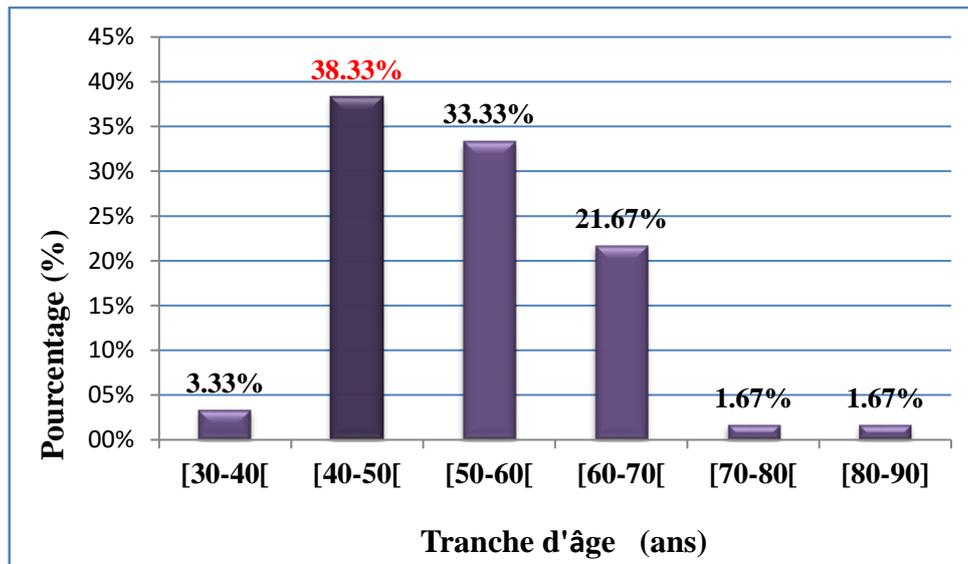


Figure 14 : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge

➤ **L'indice de masse corporelle (IMC)**

Le poids, et la taille ont été retrouvés dans les dossiers de 58 patientes. Le calcul de L'IMC nous a permis de déterminer quatre situations de nos patientes : Les maigres (IMC <20), les normaux (IMC ≥ 20 ; <25), les surpoids (IMC ≥ 25 ; <30) et les obèses avec un IMC de 30 et plus.

L'histogramme obtenu en fonction de l'IMC révèle que le pourcentage le plus élevé était retrouvé chez les malades présentant un surpoids avec 39,66%, suivi par les normaux avec un pourcentage de 31,03%.

22,41% des cas ayant un IMC égale ou supérieur à 30kg/m², et 6,9% ayant un IMC inférieur à 20kg/ m².

Tableau 2 : Répartition des cas étudiés en fonction de l'indice de masse corporelle

IMC	Effectif	Pourcentage
Maigre <20	4	6,9%
Corpulence normal ≥ 20 ; <25	18	31,03%
Surpoids ≥ 25 ; <30	23	39,66%
Obésité 30 et plus	13	22,41%

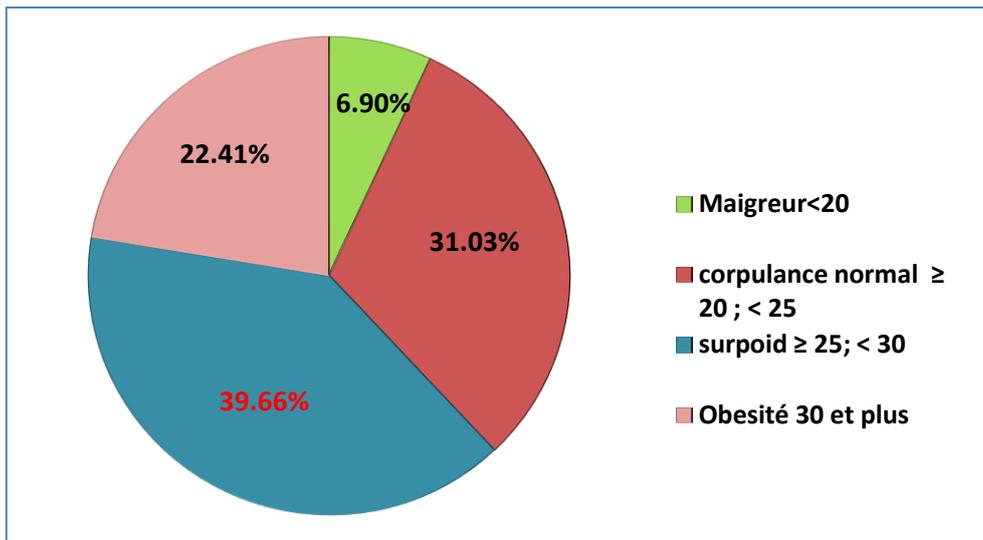


Figure 15 : Répartition des patientes en fonction de l'IMC

➤ **Le statut ménopausique**

Dans cette population d'étude, les patientes ménopausées ont présenté le pourcentage le plus élevé avec 53,33%, tandis que 46,67% étaient non ménopausées.

Tableau 3 : Répartition des cas étudiés en fonction de statut ménopausique

Patientes	Effectifs	Pourcentages (%)
Non ménopausées	28	46,67 %
Ménopausées	32	53,33%

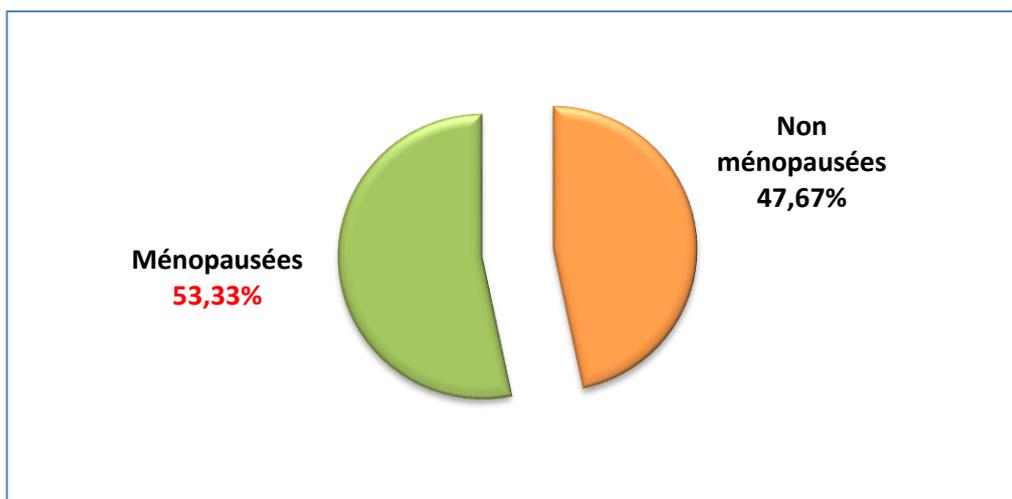


Figure 16 : Répartition des patientes en fonction de statut ménopausique

➤ **Antécédents familiaux**

Pour la présente étude 21,67% des cas présentaient une histoire familiale de cancer du sein, soit au premier degré (mère, sœur, ou fille), ou au deuxième degré (Tante, grand-mère). La notion d'antécédents d'autres cancers étaient retrouvés chez 20% des cas.

L'absence d'antécédents familiaux était moins représentée avec 18,33% de l'ensemble de patientes.

Tableau 4 : Répartition des cas étudiés en fonction des antécédents familiaux

Antécédents familiaux	Effectifs	Pourcentage
RAS (Rien A signaler)	20	33,33%
Cancer du sein	13	21,67%
Autres cancers	12	20%
Autres maladies (diabète, leucémie...)	04	6,67%
Absence d'antécédents	11	18,33%

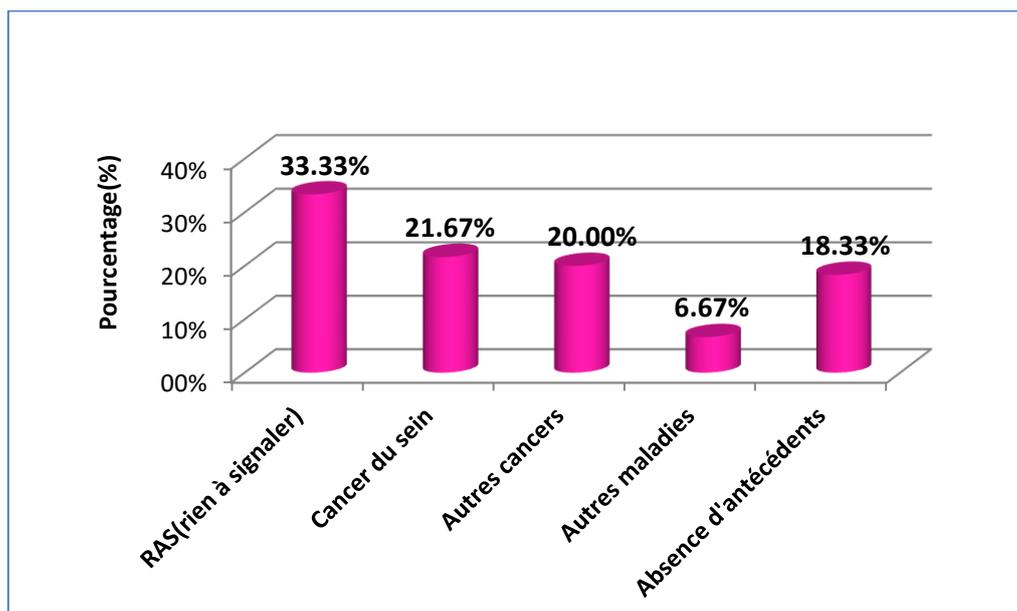


Figure 17 : Répartition des patientes en fonction d'antécédents familiaux

➤ **Antécédents personnels**

Selon l'histogramme ci-dessous 18,33% de nos malades rapportaient des antécédents médicaux d'hypertension artérielle, et 5% d'entre elles étaient diabétiques.

Les patientes étaient sans antécédents médicaux pathologiques dans 40% des cas.

Tableau 5 : Répartition des cas étudiés en fonction des antécédents médicaux personnels

Antécédents personnels :	Effectifs :	Pourcentage :
RAS (rien à signaler)	19	31,67%
HTA (hypertension artérielle)	11	18,33%
Diabète	3	05%
Autres	3	05%
Absence d'antécédents	24	40%

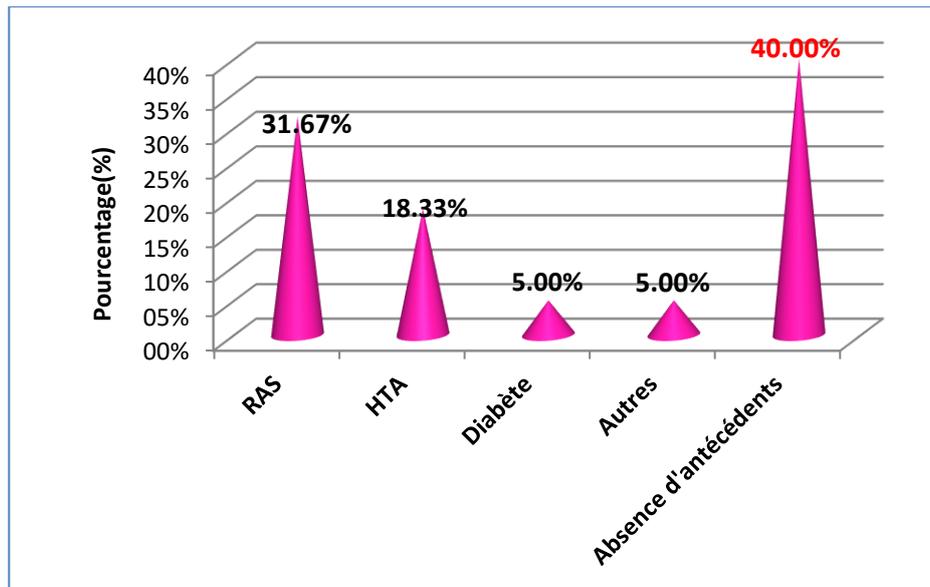


Figure 18 : Répartition des patientes en fonction des antécédents médicaux personnels

I.1.2.Caractérisitique clinques

➤ Sièze de la tumeur primitive

La localisation de la tumeur primitive au niveau de sein gauche était prédominante, avec un pourcentage de 45%. Les femmes atteintes au sein droit représentaient 41,67% des patientes étudiées. Cependant, l'atteinte bilatérale était observée chez 13,33% des cas.

Tableau 6 : Répartition des cas étudiés en fonction de la localisation de la tumeur primitive

Siege de la tumeur primitive	Effectifs	Pourcentage
Sein Gauche	27	45%
Sein droit	25	41,67%
Bilatérale	08	13,33%

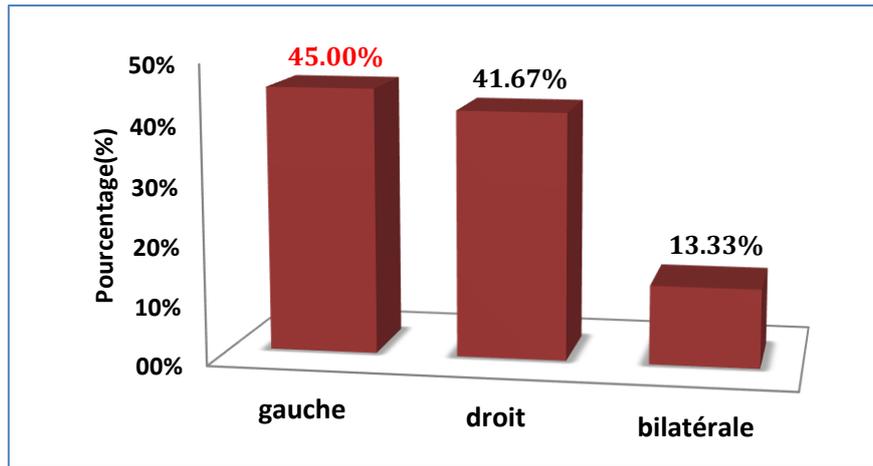


Figure 19 : Répartition des patientes en fonction de siège de la tumeur primitive

➤ Taille de la tumeur

Dans cette population d'étude, les tumeurs classées T2 de taille égale ou inférieure à 3 cm ($T2 \leq 3\text{cm}$) sont les plus fréquemment retrouvées avec un pourcentage de 35%, et dans plus de 28% de cas la taille était supérieure à 5cm ($T4 > 5\text{cm}$), viennent ensuite les T1 avec 8,33%, les T3 et T0 avec 6,67% chacune.

Tableau 7 : Répartition des cas étudiés en fonction de la taille de la tumeur

Taille de la tumeur primitive	T0	T1 $\leq 2\text{ cm}$	T2 $\leq 3\text{ cm}$	T3 $>3\text{cm}$ et $\leq 5\text{ cm}$	T4 $>5\text{cm}$	Cas imprécis
Effectifs	04	05	21	04	17	09
Pourcentage (%)	6,67%	8,33%	35%	6,67%	28,33%	15%

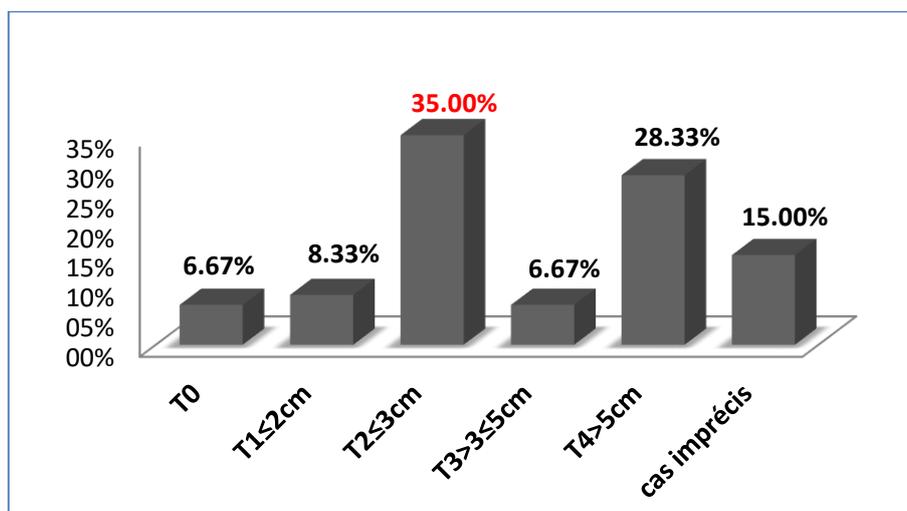


Figure 20 : Répartition des patientes en fonction de la taille de la tumeur

I.1.3. Caractéristiques histopathologiques

➤ Type histologique

L'histogramme indique que le type histologique prédominant et le plus fréquent dans notre échantillon était le carcinome canalaire (CCI) dont 86,67%, tandis que le type carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ne représentait que 3,33% des cas

Tableau 8: Répartition des cas étudiés en fonction de type histologique

Type histologique	Effectifs	Pourcentage
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	52	86,67%
Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	2	3,33%
Autres carcinomes	06	10%

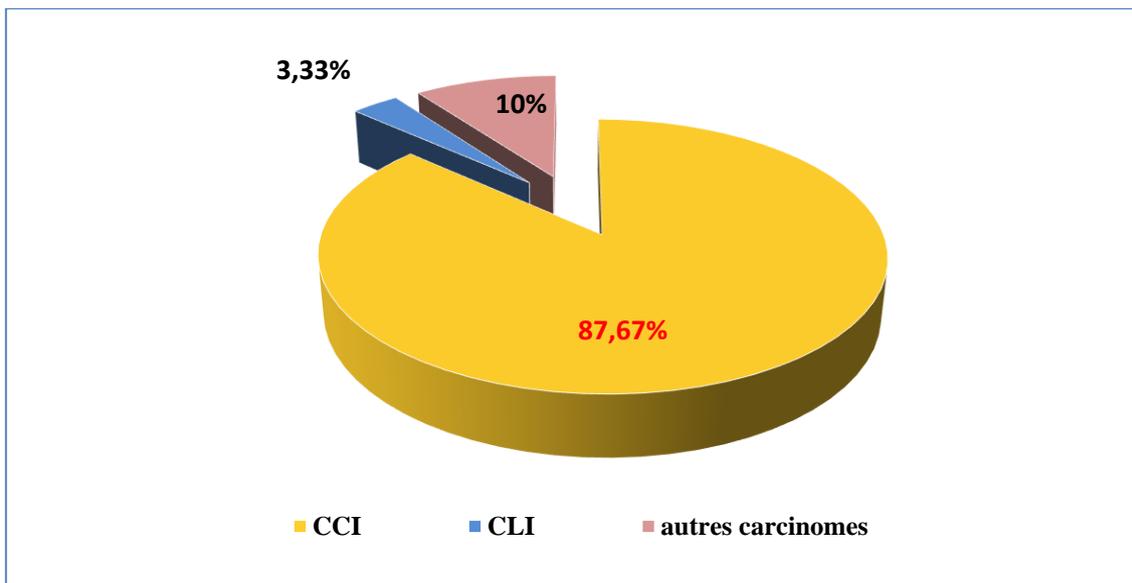


Figure 21 : Répartition des patientes en fonction de type histologique

➤ Le grade histopronostique SBR

Le grade histopronostique SBR le plus majoritairement observé dans notre série a été le SBR II chez 76,67% des patientes, suivi de grade III et grade I à des taux respectifs de 16,67% et 6,67%.

Tableau 9 : Répartition des cas étudiés en fonction de grade histopronostique SBR

Grade histopronostique	effectifs	Pourcentage
I	4	6,67%
II	46	76,67%
III	10	16,67%

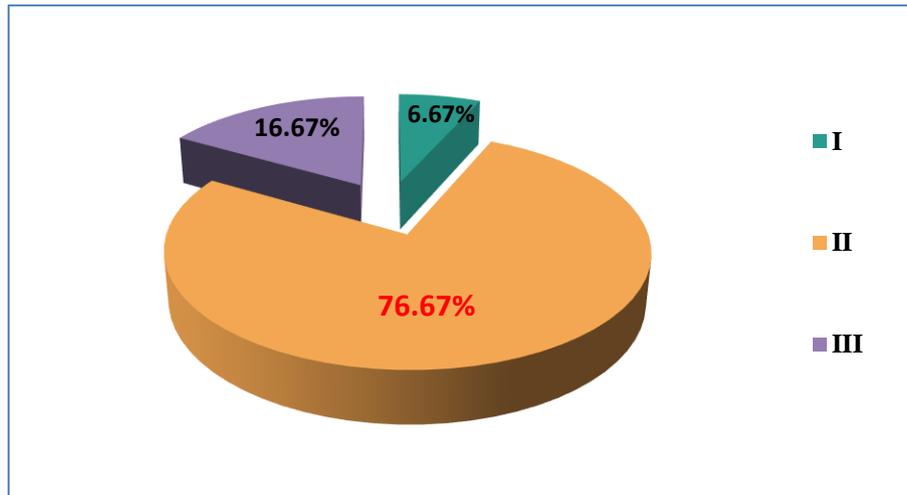


Figure 22 : Répartition des patientes en fonction de grade histopronostique SBR

➤ Statut des récepteurs hormonaux

On a relevé dans la série que l'expression des récepteurs à l'œstrogène (RE) était retrouvée dans 83.33% des cas et l'expression des récepteurs à la progestérone (RP) était retrouvée dans 16,67% seulement.

Tableau 10 : Répartition des cas étudiés en fonction de la positivité ou négativité des RH

Récepteurs hormonaux	Effectifs	Pourcentage(%)
RE-/RP-	10	16,67%
RE+/RP+	47	78,33%
RE-/RP+	0	0%
RE+/RP-	3	5%

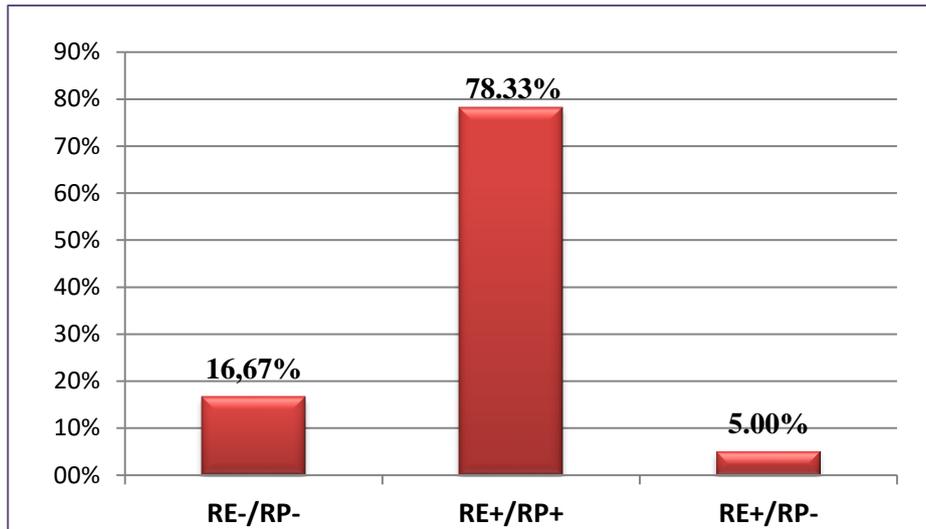


Figure 23 : Répartition des patientes en fonction de la positivité ou négativité des RH

➤ **Expression membranaire de l'oncoprotéine HER-2**

Les résultats indiquent une prédominance de statut HER-2 négatif avec 50% des cas, suivi de statut positif dans 41,67% et les cas équivoques avec 8,33% des cas.

Tableau 11 : Répartition des cas étudiés en fonction de l'expression de HER-2

Statut HER-2	Effectifs	Le pourcentage %
HER-2 positive	25	41,67%
HER-2 négative	30	50%
Cas suspects	5	8,33%

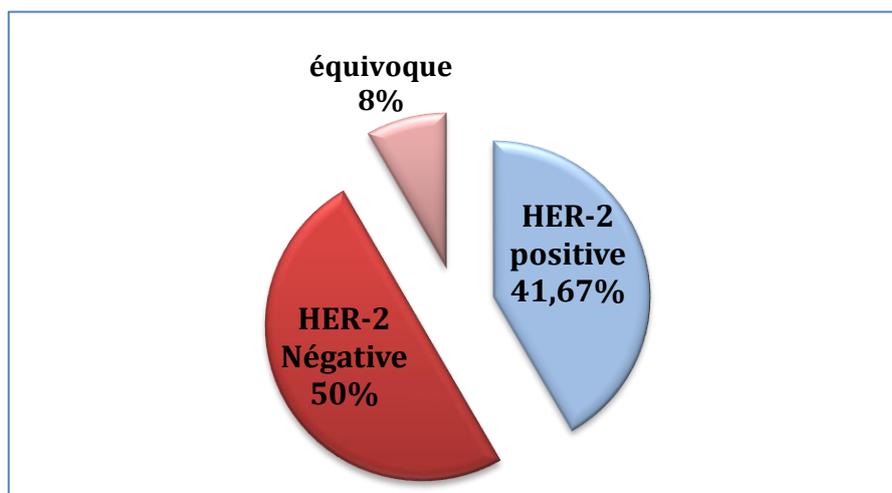


Figure 24 : Répartition des patientes en fonction de l'expression de HER-2

➤ **Type de la maladie métastatique**

D’après l’histogramme, nos patientes présentaient un récidive dans plus de 58% des cas, par contre le cancer du sein était d’emblée métastatique dans 41,67% des cas.

Tableau 12 : Répartition des cas étudiés en fonction de type de la maladie métastatique

Carcinome	Effectifs	Pourcentages(%)
D’emblée métastatique	25	41,67%
Récidive	35	58,33%

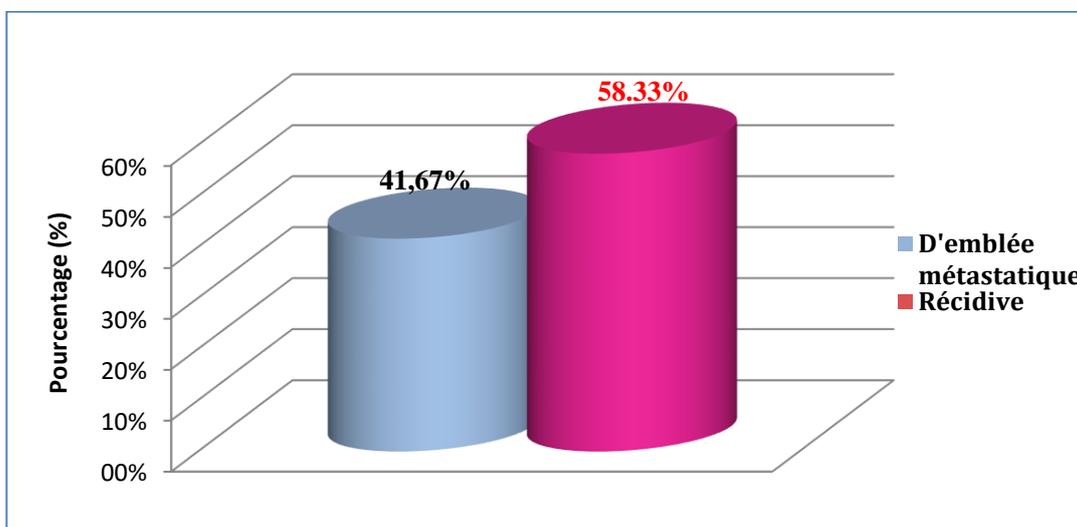


Figure 25: Répartition des patientes en fonction de type de la maladie métastatique

➤ **Site métastatique**

Dans la présente étude toutes les patientes développaient des métastases à distance. Nous avons noté que le taux de métastases osseuses atteint les 21,67%, suivi de l’atteinte hépatique qui atteint les 13,33%. Le taux de métastases pulmonaires et cervical est de 5%, vient en dernier les métastases pleurales qui représentent 3,33% des cas.

On a relevé que chez 31 patientes (51,67%) les métastases touchent 2 ou 3 sites métastatique ou même plus. Les malades avaient soit des métastases osseuses et hépatiques ou bien hépatiques et pulmonaires dans 11,67%, dans 13,33% des cas les patientes présentaient les 03 sites métastatiques.

Tableau 13 : Répartition des cas étudiés en fonction de site métastatique

Site métastatique	OS	Foie	Poumon	Cerveau	Plèvre	Os+ Foie	Os+ Poumon	Foie+ Poumon	Os+ Foie+ Poumon	Poly métastatique
Effectifs	13	08	03	03	02	07	05	07	08	04
Pourcentage (%)	21,67 %	13,33 %	05%	05%	3,33 %	11,67 %	8,33%	11,67 %	13,33 %	6,67%

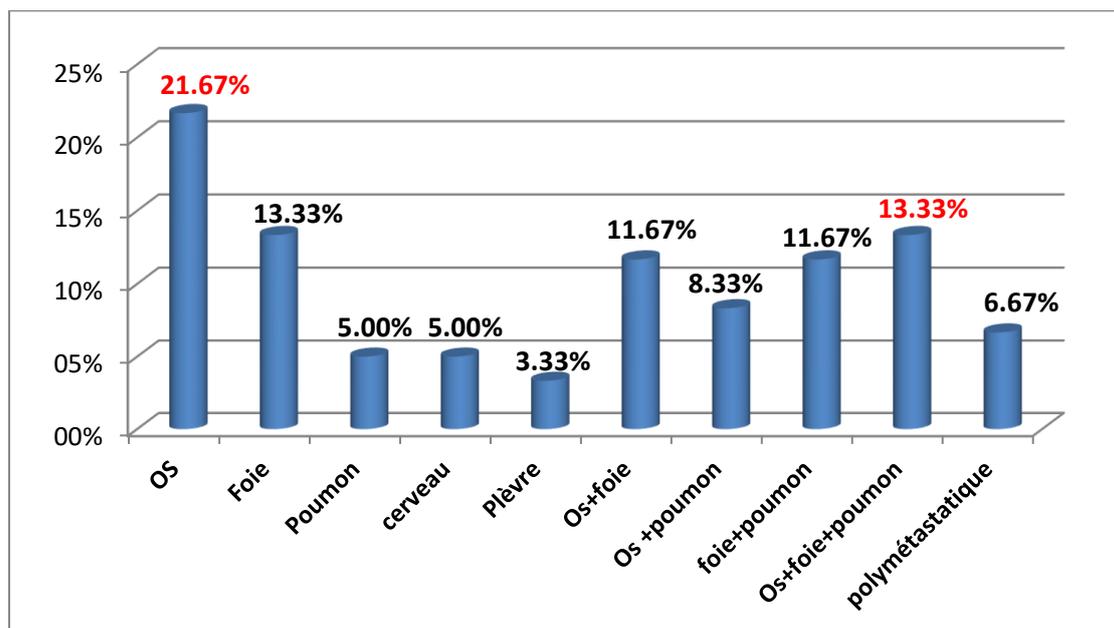


Figure 26 : Répartition des patientes en fonction de site métastatique

➤ **Chirurgie du sein**

Au cours de la présente étude, nous avons colligé 43 patientes qui ont bénéficié d'une chirurgie mammaire soit 71,67%.

On a constaté qu'un traitement radical par mastectomie plus curage ganglionnaire axillaire a été entrepris chez 27 patientes soit 45% des cas, et seulement 6,67% ont été traitée par tumorectomie plus curage des ganglions axillaires. La chirurgie par mastectomie ou tumorectomie seule a été observé chez 16,67% et 3,33% respectivement.

Tableau 14: Répartition des cas étudiés en fonction de type de la chirurgie réalisée

Type de chirurgie du sein	Effectifs	Pourcentage
Mastectomie (MC)	10	16,67%
Tumorectomie (TC)	2	3,33%
Mastectomie +Curage axillaire (MC +CA)	27	45,00%
Tumorectomie + Curage Axillaire (TC+CA)	4	6,67%
Absence de chirurgie	17	28,33%

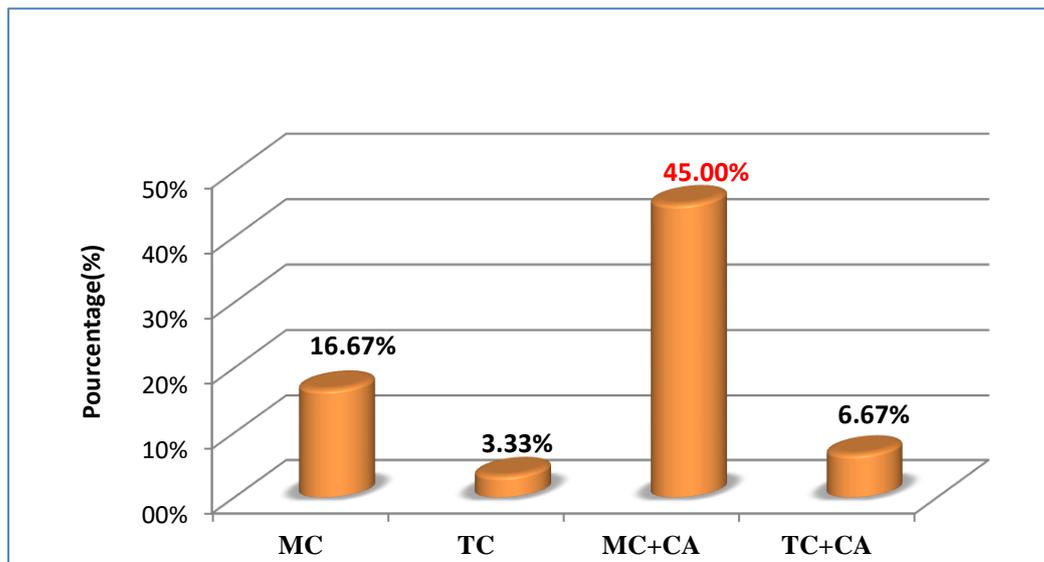


Figure 27 : répartition des patientes en fonction de type de la chirurgie réalisée

➤ **Modalités de traitement**

Dans cette étude 04 modalités de traitement ont été pratiqué contre le cancer du sein chez nos patientes. Chacune d’elles a bénéficié d’un type.

Le traitement adjuvant se place en première position avec un taux de 45%, suivi par le traitement métastatique et néoadjuvant avec des taux de 28,33% et 21,67% respectivement. Seulement 05% d’entre elles ont bénéficié d’un traitement palliatif.

Tableau 15 : Répartition des cas étudiés en fonction de modalités de traitement

Modalités de traitement	Effectifs	Pourcentage(%)
Adjuvant	27	45%
Néoadjuvant	13	21,67%
Métastatique	17	28,33%
Palliatif	03	05%

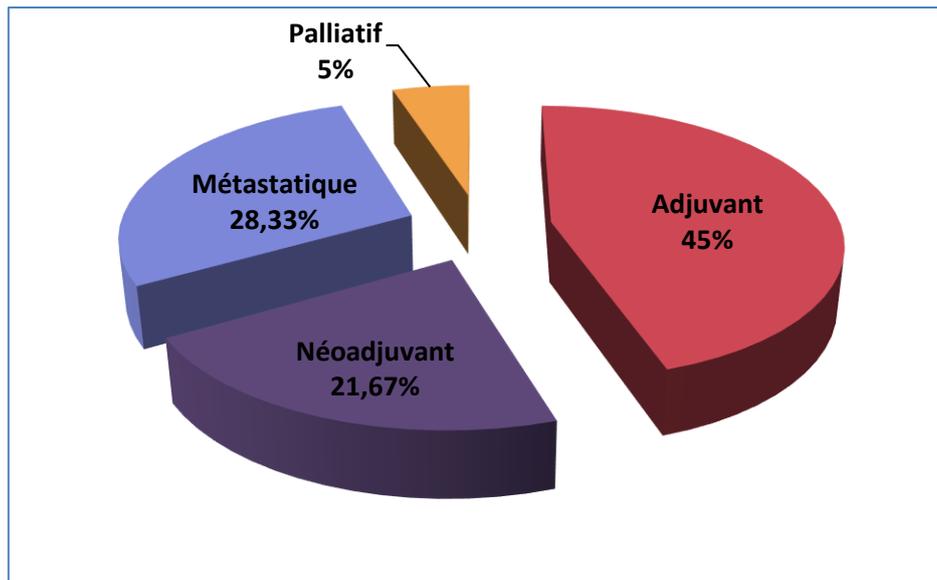


Figure 28 : répartition des patientes en fonction de modalités de traitement

➤ **Réponse au traitement**

Dans notre série la réponse thérapeutique principalement retrouvée a été la stabilité clinique chez 51,67% des cas. 20 patientes soit 33,33% ont présenté une réponse partielle,

La réponse complète été obtenue pour 08 patientes soit 13,33%, avec absence de réponse chez une patiente.

Tableau16 : Répartition des cas étudiés en fonction de la réponse thérapeutique

Réponse thérapeutique :	Effectifs	Pourcentage
Réponse complète	08	13,33%
Réponse partielle	20	33,33%
Stabilité clinique	31	51,67%
Absence de réponse	1	1,67%

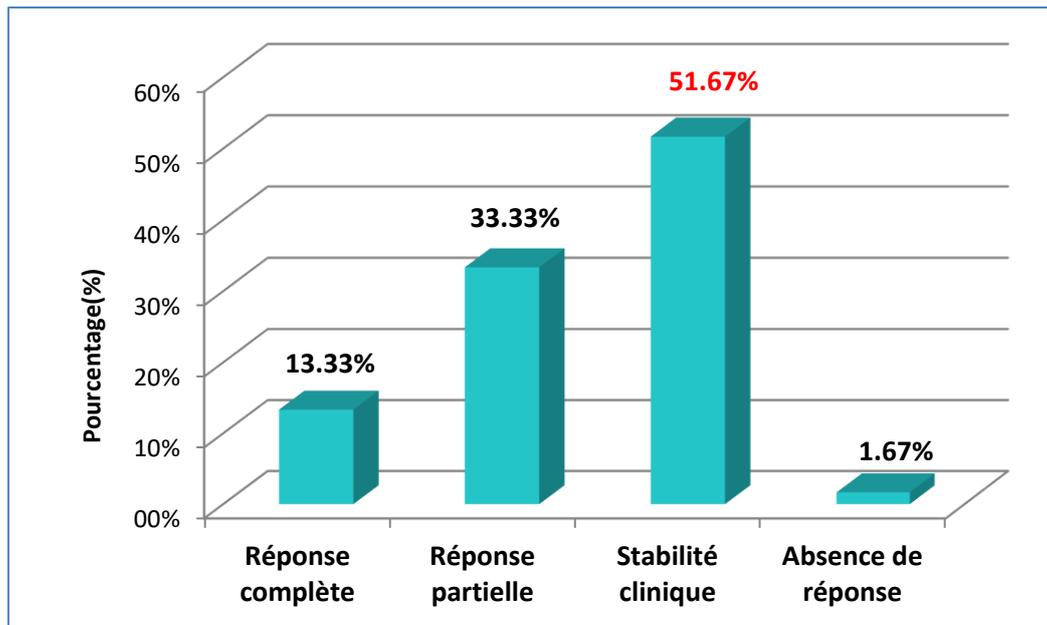


Figure 29 : répartition des patientes en fonction de la réponse thérapeutique

➤ Progression

Dans cette étude la progression tumorale était présente chez 58,33% des cas, soit 35 patientes versus 41,67% (25 patientes) qui ne présente aucune progression.

Tableau 17 : Répartition des cas étudiés en fonction de la progression tumorale

Progression	Effectifs	Pourcentage
Présence de progression	35	58,33%
Absence de progression	25	41,67%

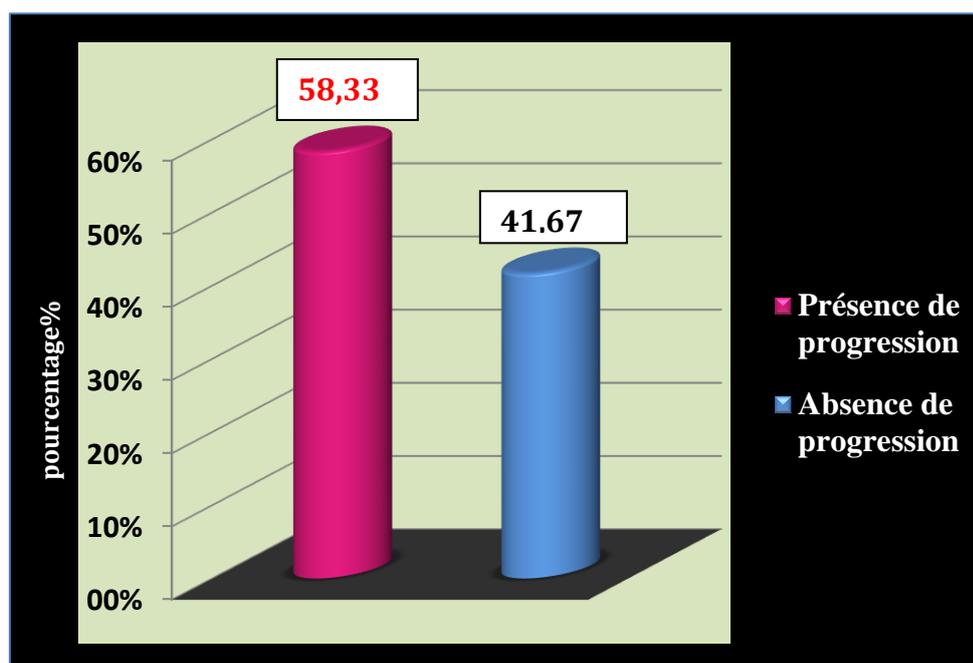


Figure 30 : répartition des patientes en fonction de la progression tumorale

➤ Variation de taux du CA15-3 suivant la première date de progression

Parmi les 60 patientes atteintes du cancer du sein, 35 d'entre elles exprimaient une progression tumorale durant leur traitement. Les résultats obtenus montrent que le taux moyen du CA15-3 dès la première progression était de $545,36 \pm 911,83$. La valeur la plus élevée était observée chez une malade avec un taux de 3500 U/ml, et le taux le plus bas était de 36U/ml chez une autre.

Tableau 18 : distribution de taux moyen de CA15-3 selon la première date de progression

		CA 15-3 (U/ml)			
Présence de progression tumorale	Nombre	Total	Moyenne (écart type)	Minimum	Maximum
	35	19087,64	$545,36 \pm 911,83$ (U/ml)	36	3500

➤ Variation des taux du CA15-3 selon la réponse complète au traitement

Parmi les 60 patientes, 08 patientes présentaient une réponse complète au traitement. Selon les résultats obtenus des deux derniers dosages de CA15-3 après traitement, nous avons constaté

que le taux de ce marqueur a significativement diminué où il était correcte et dans la norme chez ces malades.

Tableau 19 : distribution de taux moyen de CA15-3 selon la réponse au traitement (Après 3 mois et 06 mois de traitement)

Patiente	Marqueur tumoral CA 15-3 U/ml (< 31,3 U/ml)	
	Temps 1(Après 3 mois de traitement)	Temps 2(Après 06 mois de traitement)
01	26	>4
02	31,5	16
03	54	9,6
04	11,4	15,5
05	147	32,4
06	29,6	26
07	49	02
08	42	30
Moyenne ± écart type	48,81 ± 41,924	16,94 ± 11,583

II. Discussion

Dans cette série d'étude, l'âge des malades varie de 30 à 83ans. La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 40 et 50 ans suivie par celle comprise entre 50 à 60 ans. La moyenne d'âge était de 53,23ans.

Nos résultats sont identiques aux données nationales, maghrébines et arabes. L'étude de (Tahari Z et al., 2009) réalisée à Oran, a trouvé que le cancer du sein est plus fréquent entre 45 ans et 56 ans dans 52% des cas. L'âge moyen de patientes est de 53,1±13,9 ans selon l'étude de (sellami et al., 2002) à Sfax en Tunisie, ainsi au Liban la moyenne était de 52,5ans en 2004 et en Jordanie, il était de 53,5ans en 2005.Ce résultat s'expliquerait par le fait que le cancer du sein est une pathologie qui affecte les femmes âgées.

Les femmes ménopausées étaient les plus nombreuses avec 53,33% des cas de notre étude contre 46,67% des cas non ménopausées. (Maalej et al., 1999), ont fait le même constat en notant que la moitié de leurs patientes étaient ménopausées.

L'indice de masse corporelle a été calculé pour chaque patiente de notre population suivant la formule : poids/taille (kg/m^2). Chez la femme ménopausée, l'obésité et la prise de poids sont associées à une augmentation du risque de cancer du sein de l'ordre de 30% à 50%. Ceci pourrait être dû à l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre, car le tissu adipeux est une source importante d'œstrogène, l'augmentation de l'IMC de $5\text{kg}/\text{m}^2$, est associée à une augmentation du risque de 8% pour le cancer du sein (**Key et al., 2001**). Ces données sont similaires à nos résultats qui ont révélé que 39,66% de nos patientes ont un surpoids ($\text{IMC} \geq 25 ; < 30$) et 22,41% sont obèses.

Les antécédents familiaux (surtout du côté maternel) de cancer du sein, particulièrement en préménopause, sont considérés comme un facteur de risque très élevé allant selon les études de 2 à 5 (**Rouësse et Contesson, 1985**).

Dans notre étude, 21,67% des patientes ont rapporté un antécédent familial de cancer du sein. Par ailleurs dans la littérature, les chiffres varient selon les régions. L'étude française de (**Bakkali et al., 2003**) et (**Khanfir et al., 2006**) en Tunisie ont trouvé les mêmes antécédents avec des fréquences respectives de 20% et 23,5%.

Pour la majorité des études de la littérature le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche. Dans l'étude de (**Ben Ahmed et al., 2002**) la tumeur siège du côté gauche dans 52% et 46% du côté droit. Notamment (**Abadie et al., 1999**) et (**Camara, 1989**), ont trouvé la même prédominance au niveau du sein gauche avec respectivement 53,8% et 58,3%. Nos résultats se rapprochent de ces données, le sein gauche était concerné chez 45% de nos patientes versus 41,67% pour le sein droit.

Cette prédominance du cancer d'un sein par rapport à l'autre pourrait être expliquée par des habitudes d'allaitement (**Diallo et al, 1996**).

Pour un organe aussi accessible à l'examen clinique que le sein, il peut paraître paradoxal qu'une majorité de patientes consultent à un stade évolué de la maladie.

On a noté une prédominance des tumeurs de taille 2 ($T2 \geq 3\text{cm}$) dans 35% des cas, suivi par les tumeurs localement avancées de taille 4 de plus de 5 cm avec un taux de 28%. Les tumeurs classées T1 existaient chez 8,33% des cas. 6,67% des patientes présentaient une taille tumorale de T3 et T4. Encore une fois nos résultats corroborent ceux de la majorité des études qui note de manière générale une dominance de la taille T2. En effet, dans l'étude américaine de (**Kim et al, 2013**), 51,1% des cas avaient des tumeurs de T2 suivi de T3, ainsi selon l'étude de (**Untch et al, 2011**), la taille T2 était présente chez 66,2% des patientes.

La présence des T4 dans notre étude peut s'expliquerait par le manque de dépistage général ou par le retard de consultation de patientes.

Le type histologique joue un rôle très important dans le pronostic de la maladie.

Après la répartition des patientes selon le type histologique, nous avons noté que le carcinome canalaire infiltrant était le plus prépondérant avec 86,67% (52 patientes). Ceci est bien concordé avec les résultats de l'étude de **(Gueye et al., 2016)** à Dakar (Sénégal), et **(Bensouda et al., 2009)** qui ont rapporté des proportions de 85,5% et 83% respectivement. Ainsi, l'étude de **(Hammas ,2009)** pour la population Marocaine (86%) et **(Lamine I Traoré, 2005)** qui a trouvé 88,90% de CCI.

Le grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR représente un paramètre incontournable dans le diagnostic du cancer. Le pronostic du cancer du sein est d'autant plus mauvais que le grade est élevé. Les résultats de notre étude montrent que le grade II était majoritaire dans 76,67% de nos patientes, suivi du grade III et I. Ces résultats sont bien conformé avec l'étude tunisienne de **(Khanfir et al., 2006)**, et celle japonaise de **(Tanioka et al., 2014)** qui ont noté la même prédominance de grade SBR II avec un taux de 62 % suivi de grade III .Ainsi l'étude de **(Belhafiane, 2012)** menée à Marrakech qui a trouvé une prédominance de grade II chez 69% des cas.

Les récepteurs hormonaux sont considérés comme facteur pronostic, ces protéines intracellulaires liant l'œstrogène et la progestérone sont indispensables pour espérer que la tumeur soit hormonosensibles. C'est uniquement lorsque les récepteurs sont présents (RH+) qu'une hormonothérapie est proposée. Selon la littérature il existe une forte positivité des RH. L'étude de **Giacchetti** et collaborateurs en 2017 montre que 63,8% des cas expriment les RH contre 36,2% qui ne les expriment pas. Dans notre étude la majorité de nos patiente expriment les RH ce qui concorde avec ceux de plusieurs études.

Dans notre étude, on a constaté une prédominance du statut HER-2 négatif présumée avec 50% des cas, suivi du statut HER2 positif avec 41,67%des cas. Dans le cancer du sein, le statut HER-2 est un marqueur biologique à la fois pronostique et prédictif **(Ferretti et al., 2007)**. Les patientes ayant une tumeur HER2 positive ont une survie sans progression et une survie globale moins longues que celles HER2 négative **(Ross et al., 2004)**.

Nos résultats vont dans le sens que plusieurs études dont, l'étude de **(Ginestier C et al., 2007)** qui ont montré que pour une population de cancer du sein 73,1% des patientes avaient un

statut HER2 négatif, et l'étude de **(Penault et al., 2004)** qui ont trouvé un pourcentage de 76,4%.

Selon les cas étudiés la localisation métastatique initiale la plus fréquente est l'atteinte osseuse dans 21,67% des cas, les métastases hépatiques sont retrouvées chez 13,33%. Ainsi, il existait des métastases pulmonaires, cervicaux et pleurales. Cependant, plusieurs malades étaient poly métastatiques. Cela explique que le cancer du sein évolue rapidement vers un tableau métastatique.

Le CA15-3 est le marqueur tumoral le plus utilisé au cours de la prise en charge des patientes porteuses de cancer du sein. D'après notre série d'étude les patientes ayant cette maladie disposent des dosages réguliers de marqueur sérique CA15-3 qui s'effectuent chaque les 03 mois à peu près.

La concentration initiale du marqueur mesurée avant traitement est une valeur de référence pour le suivi ultérieur du patient. Une valeur élevée est également un facteur de mauvais pronostic susceptible de générer des examens complémentaires et/ou d'influencer la décision thérapeutique. **(Riedinger et Eche, 2005)**. Plusieurs données de la littérature suggèrent une forte corrélation entre la réponse au traitement de la métastase et les variations du taux de CA15-3. **(Antoine et al., 1994); Martoni et al., 1995 ; Botti et al., 1994 ; Willsher et al., 1995)**.

Ces études ont montré que 66 % des patientes avaient une diminution des valeurs de CA15-3 en cas de réponse, 73 % avaient des taux de CA15 - 3 stables en cas de maladie stable et 80 % avaient une élévation des taux de CA15-3 en présence d'une maladie évolutive et progressive .

Nos résultats se concordent avec ces derniers, en effet chez nos patientes l'élévation du taux plasmatique de CA15-3 semble être liée à la progression de la maladie, la moyenne de ce marqueur à la progression chez 58,33% des cas était de $545,36 \pm 911,83$ U/ml valeur trop loin à la normale, ainsi pour les malades présentant une réponse complète la diminution de taux de CA15-3 était remarquable et correcte. L'efficacité du dosage régulier du taux de CA15-3 dans le diagnostic précoce des métastases du cancer du sein est reconnue car son élévation peut précéder de plusieurs mois l'apparition des signes cliniques ou radiologiques **(Riedinger et Gauchez., 2002)**.

Conclusion

Conclusion

Le cancer du sein constitue une affection assez fréquente chez les femmes et représente la première cause de décès chez elles. Cette étude avait pour objectif l'évaluation de l'intérêt de CA15-3 qui constitue le marqueur tumoral le plus utilisé au cours de la prise en charge des patientes atteintes par cette pathologie. Les résultats indiquent que l'âge moyen est de 52,23 ans et le siège de la tumeur était le sein gauche. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent avec une prédominance du grade II de SBR. Le taux moyen de CA15-3 lors de la première progression était trop élevé avec une diminution chez les patientes présentant une réponse complète. Au terme de ces résultats nous pouvons conclure que ce marqueur n'est d'aucune utilité dans le dépistage précoce ni dans le diagnostic, mais il est d'une aide si précieuse dans le suivi de l'évolution de la maladie surtout chez les femmes souffrant de métastases. Les variations de sa concentration plasmatique sont un reflet de l'efficacité ou l'inefficacité du traitement, de ce fait l'élévation de sa concentration est associée à une progression, et sa normalisation et diminution composent des critères d'efficacité thérapeutique.

Le seuil de normalisation de la concentration de CA15-3 peut légèrement varier en fonction des laboratoires et des techniques qui effectuent cette analyse, il est donc souhaitable de s'adresser au même laboratoire pour établir ce dosage et pour avoir des données comparables.

En perspectives d'autres études et approches protéomiques sont ainsi nécessaires pour la caractérisation de nouveaux marqueurs moléculaires qui aideraient à développer de nouveaux outils de diagnostics et de pronostics.

Références bibliographiques

- Abadie C, Aminot I.**, 2002. Cancer du sein, situation épidémiologique en aquitaine, en 1999 revue médicale de l'assurance maladie, 33(3) :173-181.
- Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, ACHARD J.L, Van.**, 2002. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparaison with non-cancer subjects .Int J Lab Res.30:141-145.
- Anaes .**, 1998. Le cancer du sein : recommandations pour la pratique clinique.
- Anaes.**, 1997. Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. Recommandations et références médicales.
- Antoine E, Kayitalire L, Spielmann M.**, 1994). CA 15-3 and breast cancer. Rev Med Interne.15: 650–662; 15650-15662.
- ASCO.**, 1996. Clinical practice guide-lines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol.14: 2843–2877.
- ASCO.**, 1997. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol.16: 793–795.
- Autier P, Boffetta P, Boniol M, Boyle P, Ferlay J, Aurengo A, Masse R, de Thé G, Monier R, Tubiana M, Valleron A.J et Hill C .**, 2007. Les causes du cancer en France. Rapport du CIRC, INCa et InVS.
- Azria C.**, 2004. Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein : état de l'art. Cancer/Radiothérapie .8 (3): 188-196.
- Bachelard-Cascales E.**, 2010. L'enzyme CD10 : un acteur clé dans l'indentification et la régulation des cellules souches mammaires humaines. Thèse de doctorat, Lyon, France.
- Bakkali H, Marchal C, Lesur-Shwander A.**, 2003. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. cancer/radiothérapie .7 :153-159.
- Bartkova JM, Zemanova, Bartek J.**, 1996 Abundance and cellular localisation of cyclin D3 in hum n tumours." J Cancer 65(3) 323. 327.
- Basset C.**, 2014. Api5 : un nouveau co-facteur du récepteur aux œstrogènes ER α impliqué dans la progression tumorale des carcinomes mammaires. Thèse de fin d'étude en vue de l'obtention de doctorat, Toulouse France.
- Basuyau JP, Blanc-Vincent MP, Bidart JM, Daver A, Deneux L, Eche N .**, 2000. Marqueurs tumoraux sériques du cancer du sein. Bull Cancer. Standards, Options et recommandations (SOR). 87:723–737.
- Bastian D.**, 2011. Développement et anatomie du sein normal : Le sein du normal au pathologique. ESKA, 40-60.
- Beauthier D.P, Lefèvre P.**, 1993. Traité d'anatomie, de la théorie à la pratique palpatoire. Tête et tronc Propédentique viscérale. De Bœck Université.
- Belhafiane S.**, 2012 .Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. Thèse en vue de l'obtention de diplôme de docteur en médecine .Marrakech. N°104. 205p.

Références bibliographiques

- Ben Ahmed et al.**, 2003. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisienne : Analyse d'une série hospitalière de 729 patientes, Santé publique .14 :231-241.
- Bénédicte J.**, 2004. Intérêt des marqueurs tumoraux dans le cancer du sein. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Nantes France.
- Benrahhah D.**, 2018. Le cancer du sein localement avancé (à propos de 172 cas) . Thèse de doctorat en vue de l'obtention de diplôme de docteur en médecine .p11.Maroc
- 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): 923-928.
- Bicar A.**, 2018. Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge. Thèse de fin d'étude pour l'obtention de diplôme d'État de docteur en Pharmacie, Limoges France.
- Bieche I, Lidereau R .**, 1997. Somatics of breast cancer. Bull Cancer 84(1) :83-96
- Boccaro C, basuyau, JP, Brunelle P, Bastit P, Berry M, Chevrier A.**, 1998. Apport du CA 15-3 en cancérologie mammaire. Immunoanal Biol Spec .13:19–25.
- Botti C, Bogni A, Seregini E, Vicario G, Buzzoni R.**, 1994. Camaphie et al. Reliability of immunoradiometric assays for sex hormone binding globulin, androstenedione, 17- β estradiol and tumor markers CEA and CA15-3 to assess the biological response of megestrol acetate treatment in patients with advanced breast cancer. Int J Oncol. 5:881-888.
- Boujard D, Anselme B, Cullin C, Raguénès-Nicol C.**, 2015. Biologie cellulaire et moléculaire, tout le cours en fiches, Dunod, 2eme édition ,467 p.
- Camara K.**, 1989. Contribution à l'étude de 12 cas observés chez 11 malades dans le service de chirurgie « A » de l'hôpital national du point « G » (étude prospective sur 1 an). Thèse en vue de l'obtention de diplôme de docteur en médecine. Bamako 21.
- Carole E.**, 2011. Le bon usage des marqueurs tumoraux. OptionBio, 14p.
- Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC.**, 2002. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat Rev Cancer. 2 :563-572.
- Chamard-Jovenin C.**, 2016. Impact d'une surexpression d'ER α 36 et/ou d'une exposition aux alkylphénols sur la physiopathologie de la glande mammaire. Thèse de fin d'étude pour l'obtention de diplôme de doctorat, Lorraine France.
- 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: 962–964.
- Cianfrocca M, Goldstein L.J.**, 2004. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist .9(6): 606-616.
- Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, and WHO International Agency for Research on Cancer.**, 2005. Carcinogenicity of combined oestrogenprogestagen contraceptives and menopausal treatment. Lancet Oncol. 6 : 552–553.
- Collins L.C, Schnitt S.J.**, 2007. Breast, Histology for pathologists, Stacey E Mills. 3: 55-72

Références bibliographiques

- Colin-Cassin C.**, 2013. Activité PPARgamma-indépendante des ligands de PPAR gamma : une piste pour le traitement des cancers du sein ?. Thèse de fin d'étude pour l'obtention de diplôme de doctorat, Lorraine France.
- Cordina E, Guénel.**, 2016. Epidémiologie des cancers du sein. Elsevier Masson. 1.5p
- Coveney E.C, Geraghty J.G, Sherry F, McDermotte E.W, Fennelly J.J, O'Higgins N.J.**, 1995. The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. *Int J Biol Markers*.10:35–41.
- Cowin P.T, Rowlands M, Hatsell S.J.**, 2005). Cadherins and catenins in breast cancer. *Curr Opin Cell Biol*.
- Diallo M.S, Diallo T.S, Diallo S.B, Camara M.D, Diallo F.B, Dieng A, Diallo Y, Diaw S.T.**, 1996. Les tumeurs du sein: épidémiologie, clinique, anatomo-pathologie et pronostic. *Med Afrique Noire*. 43 (5).
- De Cremoux P, Debled M, Bonnefoi H, Cottu P.**, 2010. Marqueurs biologiques de résistance à l'hormonothérapie dans les cancers du sein. *Bulletin du cancer* .97(8) : 951–963.
- Diplock, A.T. Am. J. Clin .**, 1991 .*Nutr*.53, 189p.
- EGTM (European group on tumor markers).**, 1999. Tumor markers in breast cancer – EGTM recommendations. *Anticancer Res*.19: 2803–2805.
- El Manaa K.**, 2013. La performance diagnostique des marqueurs tumoraux messagers dans le diagnostic et le suivi du cancer du sein. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du grade de Maître en Sciences en Biochimie. Montréal.
- Elston C.W, Ellis I.O.**, 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer. *Bull cancer*.95(1) : 57-67.
- Espie M, Gorins A.**, 2007. *Le Sein*, 3ème édition. 70p.
- EGTM (European group on tumor markers).**, 1999. Tumor markers in breast cancer – EGTM recommendations. *Anticancer Res*.19: 2803–2805.
- El Manaa K.**, 2013. La performance diagnostique des marqueurs tumoraux messagers dans le diagnostic et le suivi du cancer du sein. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du grade de Maître en Sciences en Biochimie. Montréal.
- Elston C.W, Ellis I.O.**, 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer. *Bull cancer*.95(1) : 57-67.
- Espie M, Gorins A .**, 2007. *Le Sein*, 3ème édition. 70p.
- Espie M, Gorins A.**, 2007. Le sein du normal au pathologique : état de l'art. *Eska*.1116–1131.
- Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F.**, 2000. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res*.6(12) : 4745-4754.
- Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cognetti F.**, 2007. HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 19(1):56–62.

Références bibliographiques

Fung PY, Longenecker BM (1991). Immunosuppressive activity of epiglycanin, a mucin-like glycoprotein secreted by a murine adenocarcinoma (TA3-HA). *Cancer Res.* 51: 1170-1176.

Gamaz Bensaou M ., 2017. Les cancers. Cibra, 1 ère édition.1 : 90-144.

Gamet-Payraastre L, Manenti S, Gratacap M.P, Tulliez J, Chap H, Payraastre B.,1999.*Gen. Pharmacol.* 32, 279.

Giacchetti S, Hamy A, Delalogue S, Brain E, Berger F, Sigal-Zafrani B, et al., 2017.Long-term outcome of the REMAGUS 02trial,a multicenter randomised phase II trial in locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status. *European Journal of Cancer.* 75 :323-332.

Ginestier C, Adélaïde J, et al., 2007.HER2 phosphorylation of Breast cancer cell lines. *Oncogene.*26 (50) : 7163-7169.

Giordano S.H (2005).A review of the diagnostic and management of male breast cancer. *Oncologist.* 10 : 471-479.

Gueye M, Kane G.M, Ndiaye G.M.D, Gassama O, Diallo M et Moreau J.C ., 2016.Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans. Aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques à l'unité de sénologie du CHU Aristide le Dantec de Dakar. *Médecine et santé tropicales.* 26 :377-381.

Hachana M., 2009.Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien. Thèse de doctorat.USTHB.180p.

Hammas N., 2009. Evaluation de l'immuno-marquage par les RH et l'Herceptest dans le cancer du sein. Thèse en vue de l'obtention de docteur en Médecine. Sidi Mohamed Ben Abdallah. FES Maroc .47.

Hamdan L., 2013.Réservatol et thérapies ciblées : Extraction, Synthèse et Pharmacologie. Thèse de doctorat en vue de l'obtention de grade de docteur en sciences .Tlemcen 13.

Helfre S, Ginestet C, Carrie C., 1996.Techniques d'irradiation du cancer du sein et de ses métastases. *Encycl. Méd. Chir. Elsevier, Paris.*871-A-30, 5p.

Hunter K, Crawford N, Alsarraj J.,2008. Mechanisms of metastasis. *Breast Cancer Research.* 10:S2.

Jaaback K, Johnson N., 2006. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev:* CD005340.

Key T.J, Verkasalo P.K et Banks E., 2001. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol,* 2: 133140.

Khanfir A, Frikha M, Kallel F, Meziou M, Trabelsi K, Boudawara T, Mnif J et Daoud J., 2006. Le cancer du sein chez la femme jeune dans le sud tunisien. *Cancer/radiothérapie .*10 :565-571.

Références bibliographiques

Konan S., 2016. Intérêt clinique du CA15-3 dans la détection précoce des récidives de cancer du sein localement avancé. Thèse de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie .Lyon France.

Lakhani S.R, Ellis I.O, Schnitt S.J, Tan P.H, van de Vijver M.J., 2012. Who classification of tumors of the breast. IRAC .4^{ème} edition.4.

Lamine I. Traoré .,2005. Le cancer du sein dans le service de chirurgie « A » de L'hôpital national du point « G » : aspects cliniques et thérapeutiques, 111 p (05 M 189).

Larousse médical., 2006. Edition Antoine caron.

Lasset C, Bonadona V., 2011. Epidémiologie des cancers du sein. Elsevier Masson. Chapitre 2 .21p

Laurent D., 2003. Stimulation autocrine de la croissance des cellules du cancer du sein par le Nerve Growth Factor. Lille France.

Laurière., 2006. organisation de la prise en charge du cancer du sein en picardie : Apport des bases de données à disposition de l'assurance maladie .Thèse de doctorat .Lille France.

Larra F., 1984. Manuel de cancérologie. Doin éditeur Paris . p239.

Lawrence R.A, Lawrence R.M., 2005. Breast feeding: a guide for the medical profession .6eme edition .Philadelphie.

Ledford H ., 2011. Cancer theory faces doubts. Natur. 472 : 273p.

Luporsi E, Leichtnam-Dugarin L., 2007. Comprendre le cancer du sein. Guide d'information SOR SAVOIR PATIENT à destination des patientes et de leurs proches. Oncologie, 9(9): 655-662.

Lux Mélanie, Cornil Coralie., 2009 .Cancer du sein et éducation thérapeutique : besoins et attentes des pharmaciens d'officine, et création d'un outil de formation. Thèse de doctorat en vue de l'obtention de Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. P 25.

Maalej M, Frikha H et al., 1999. Le cancer du sein en Tunisie: Etude Clinique et épidémiologique Bulletin du Cancer.86(3) :302-326 ; mammografic screening in the Florence area. Italy. Cancer cause and control.10:313-317.

Martin E., 2017. Thérapies ciblées chez les femmes atteintes de cancer du sein métastatique : diffusion, impact sur la prise en charge, poids des représentations sociales et adhésion thérapeutique. Thèse en vue de l'obtention de diplôme de docteur. Paris-Saclay. 56p.

Martoni A, Zamagni C, Bellanova B, Zanichelli L, Vecchi F. Cacciari N, et al., 1995. CEA, MCA, CA15-3 and CA549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer: a prospective comparative study. Eur J Cancer .31A:1615-1621.

Meunier E., 2010. Interrelations entre les protéines Rho et le récepteur des estrogènes alpha dans des modèles de cancers mammaires .Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat. Toulouse France.

Miller KD, Sledge GW, Jr., 1999. The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 13 (2): 415-434.

Références bibliographiques

Mombelli S., 2014. Cancers du sein et Immunologie anti-tumorale. thèse en vue de l'obtention de grade de docteur. Reims Champagne-Ardenne France.

Nait Behloul N., 2008 .Etude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la wilaya d'oran. Thèse en vue de l'obtention de diplôme de doctorat. Oran 31.

Nkondjock A, Ghadirian P., 2005. Facteurs du risque cancer du sein Erudit. Médecine/sciences. 21(2) :175-180.

Ollivier-Bousquet M, Devinoy E., 2005.Liv. Prod. Sci.98 : 173-193.

Ouattara H., 2018. Profil biochimique du marqueur tumoral ca15-3 dans le cancer du sein au laboratoire de l'hôpital du mali ; à propos de 30 cas .Thèse de doctorat en vue de l'obtention de grade de docteur en pharmacie .p26.Mali .

Panel ATME., 1996.Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 14:2843-2877.

Penault, LLorca F, Cayre A., 2004.Actualité des tests HER2 dans le cancer du sein. Bull cancer .91 :S211-215.

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.20:1189–1194.

Puddu M et Tafforeau J., 2004.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 Section d'Epidémiologie. Bruxelles Belgique. Institut scientifique de santé publique.

Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne J.O., 1999.Medi-Sphere.97 : 29.

Qian W.J, Goshe M.B, Camp D.G 2nd, Yu L.R, Tang K, Smith R.D., 2003.Phosphoprotein isotope-coded solid-phase tag approach for enrichment and quantitative analysis of phosphopeptides from complex mixtures.

Revillion F, Bonnetterre J and Peyrat J.P., 1998. ERBB2 oncogene in cancer and its clinical significance human breast cancer and its clinical significance. Eur J cancer. 34(6):791-808.

Riedinger J.M., 2010. Intérêt des marqueurs tumoraux. Quelle place pour l'ACE et CA15- 3 ? Médecine nucléaire. 34 :44-51.

Riedinger J.M, Eche N., 2005.Cinétique des marqueurs tumoraux au quotidien : mises en situation. Colloque du SNBH 2005. Spectra Biologie n° 152.France.43p.

Riedinger J.M , Gauchez A.S., 2002. Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives .Med Nucl 26:22-30.

Rountree M.R, Bachman K.E , Hen J.G , Baylin S.B .,2001. DNA methylation, chromatin inheritance, and cancer.Oncogene (20):24 3156-3165.

Rousse J, Bonfrer J.M ?G, Bugugnani M.J et Nerbone F, Bidart J.M., 2000. Marqueurs tumoraux : ce que l'oncologie doit à la biologie. Revue Française des Laboratoires n ° 324.

Références bibliographiques

Rouësse J, Contesson G., 1985. Le cancer du sein. Paris. Herman edition. 202p.

Ross J.S, Slodkowska E.A, Symmans W.F, Puztai L, Ravdin P.M, Hortobagyi G.N., 2009. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 4 :320-368.

Russo J, Hu Y.F, Yang X, Russo I.H., 2000. Developmental, cellular and molecular basis of human breast cancer *Inst .E7*:17-37.

Saglier J, Pommeyrol A, Bouillet T et Hennebicque A.S 2003. Cancer du sein .2eme édition.

Sellami A, Hsairi M, Achour N, Jlidi R (2002).Registre des cancers du sud tunisien, incidence des cancers années 1997-1999.

Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brüner 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: 11–79.

Sylvian J., 2004 . L'antigène Sialyl-Tn dans le cancer du sein : Etude de l'O-glycosylation et de son influence sur la croissance de lignées cellulaires Sialyl-Tn positives .Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat. Lille 1 France.

Tahari Z., 2013 .Facteurs de risque et étude de quelques marqueurs biologiques du stress oxydatif dans le cancer du sein à l'ouest algérien. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat. Oran 31.

Tanioka M, Sakai K, Sudo T, Sakuma T, Kajimoto K, Hirokaga K, Takao S, Negoro S, Minami H, Nakagawa K et Nishio K., 2014. Transcriptional CCND1 expression as a predictor of poor response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive/ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 147 : 513-525.

Tavassoli F.A., 2008. Lobular and ductal intraepithelial neoplasia .*Pathologie .Suppl*. 2. 29: 107–111.

Tlsty T.D, Crawford Y.G, Holst C.R, Fordyce C.A, Zhang J, McDermott K, Kozakiewicz K, Gauthier M.L., 2004. "Genetic and epigenetic changes in Gland Biol neoplasia 9(3):263-274.

Uehiro N, Horii R, Iwase T, Tanabe M, Sakai T, Morizono H, Kimura k et al., 2013. Validation study of the UICC TNM classification of malignant tumors, seventh edition, in breast cancer. *Breast Cancer*. 21(6) : 748–753.

Untch M, Peter A.F, Gottfried E.K, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, Camara O et al., 2011. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *Journal of Clinical Oncology* 29. 25 :3351-3357.

Vandermoere F., 2005. Protéomique fonctionnelle de la signalisation de la kinase AKT dans le cancer du sein. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat. Lille France

Willsher PC, Beaver I, Blamey RW, on JF Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast patients: with _cAl5 3 and CEA. *Anticancer Res* 1995,5: 1609- 1611.

Références bibliographiques

Wojtacki J, Bokienc A, Skolowski J., 1994. Evaluation of CA 15-3 tumor marker in the diagnosis of breast cancer. A pilot study. Neoplasma .41:213-216.

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.

Liens de recherche:

Anonyme 1: [https://www.news-medical.net/health/Breast-Cancer-Epidemiology-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Breast-Cancer-Epidemiology-(French).aspx)

Anonyme 2 : <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/4/>

[-http://globocan.iarc.fr/](http://globocan.iarc.fr/)

Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein, 7^e édition 2010

Tumeur primitive T

Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : Carcinome in situ
- Tis (DCIS) : Cancer intra-canalair in situ
- Tis (LCIS) : Cancer lobulaire in situ
- Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : Micro-invasion ≤ 1 mm dans son plus grand diamètre

- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{Tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ 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 à la paroi thoracique (a) ou 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 : carcinome inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux N

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 de signe 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 $\leq 0,2 \text{ mm}$ (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR).

<p>N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm</p> <p>N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>N2 : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires • N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique • N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
Métastases à distance (M)
Mx : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0 : Absence de métastases à distance
M1 : Présence de métastase(s) à distance

Annexe 2 : Stadification et caractéristique TNM-AJCC 8^{ème} édition

Stade	TNM (tumeur ; ganglion ; métastases)
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 m
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Annexe 3 : Fiche de renseignements cliniques

Information général sur le patient :

Sexe : Femme

Identifiant : / Année et numéro du patiente

Age actuel :

Clinique générale :

➤ OMS : Poids : Taille : IMC :

➤ Statut ménopausique : OUI NON

Antécédents médicaux personnels :

HTA : cardiopathie : Diabète : Allergie : OUI NON

Autre cancer que le sein : OUI NON

Notion de néoplasie familiale : OUI NON
Génécologie : sein - ovaire - endomètre
Autres :

Siege de la tumeur primitive : Droite Gauche Bilatérale

Cancer : d'emblée métastatique Récidive OUI NON
Année de récidence :

Classification : T : N : M :

Site métastatique : Os / Poumon / Foie / Encéphale / Cutané / Autre : Préciser

Chirurgie du sein : OUI Non

➤ Type de chirurgie : Mastectomie / tumorectomie ; curage ganglionnaire
/ Ganglion sentinelle

Date du diagnostic histologique (Microbiopsie) :

Histologie de la tumeur (type) :

➤ Grade histologique : I II III
➤ Taille de la tumeur :

RP : RE : Positif / Négatif

HER -2 : +/-

Classification pathologique : T N M

Modalité de traitement : Adjuvant /néoadjuvant /métastatique

Nombre de cure :

- Date de début :
- Date de fin ou En cours :

Effets indésirables au traitement :

Evolution :

Réponse au traitement :

- Réponse partielle
- Stabilité
- Réponse complète

Progression :

OUI

NON

- Site de progression :

Tableau d'évolution de marqueur tumorale CA15-3

Date						
CA15-(U /ml)						

Annexe 4 : Photo personnelle



L'automate Cobas e411 Roche

Annexe 5 : Résultats globaux des 10 premières patientes atteintes du cancer du sein métastatique.

(Page suivante).

N° P	Code	Age	Poids	Taille	IMC =P/T ²	Antécédents personnels et familiaux	Siège	d'emblée M / Récidive : Année	Classification TNM	Site métastatique	Chirurgie du sein	Date du diagnostic histologique (biopsie)	Histologie +Grade SBR	T de tumeur	Récepteurs			
															P	E	HER-2	KI-67
1	1156 /14	60	43	1.67	15,42	-	D	D'emblée M	T0N1M0	Poumon+ foie	MC+CA	2014	CCI II		-	-	+3	/
2	1028 /16	49	85	1.65	31,22	RAS	G	Récidive osseuse : 2016	T2N1M0	OS	MC+CA (2010)	2016	CCI II		+	+	+3	/
3	723 /08	54				Mère décédée KC d'utérus	D	Récidive : 09/2017 (traitée en 2008)	T3N0M0	Os	MC+CA	02.08.2017	CCI III		+	+		
4	884/06	67	55	1.59	21,75	HTA+ Diabète	D	Récidive Utérus (2016) Hépatique + gg (2018)	RAS	Foie+ os	MC	14.03.2006	CCI II	3cm	-	-	En cours	50 %
5	2020 /17	55	56	1.65	20,57	RAS	G	Récidive : 2015 (traitée en 2010)	T2bN1M0	Foie + os	MC	2010	CCI III		+	+	-	/
6	291/16	48	57	1.62	21,72	Thérapie traditionnelle : refuse Mc kc colon : kc foie : oncle kc sein : cousine	D	D'emblée M	/	Os +Foie+ poumon	Refuse Mc en 2008	29.01.2019	CCI I	86mm	+	+	-	30 %
7	198/18	45	55	1.62	20,96	Familiaux : HTA +diabète	D	D'emblée M	T2N1M1	Poly-M : Poumons, foie,ovaire Os..		06.01.2018	CC bifocale II		-	-	+3	40 %
8	1962 /14	45	60	1,58	24,03	Sans	D+G	D'emblée M	T2N0M0	Foie	MC+CA : Sein G TC :sein D	22.04.2014	CCI bifocale II		+	+	+	70 %
9	1702 /01	50	72	1.62	27,43	Non ménopausée RAS	D	Récidive : 2017 (traitée en 2001)	RAS	Foie+ poumon	MC(2001)	2001	CM Non spécifique	/	+	+	+3	/
10	1892 /08	61	58	1.65	21,30	Sans	G	Récidive hépatique : 2016	/	Foie +poumon	MC+CA	09.07.2008	CCI II		+	+	-	60 %

IMC :indice de masse corporelle/HTA : Hypertension artérielle/ M :métastase /TNM :tumor node metastasis / Diac :Diagnostic/ T :taille tumorale / D :droit/ G :gauche/Mc :Mastectomie/TM : Tumorectomie /CCI : carcinome canalaire infiltrant/gg :gonglions/KC :cancer /RAS :rien à signaler/ P :progestérone/E :Eostrogène .

Patiente	Modalités de traitement	Nombre de cure de CT	C1 → Cf ou en cours	Effet indésirable au Taitement	Date et siège de Progression	Traitement	Evolution
1	Néoadjuvant RTH+CT+HT (19c)	8c	03/2015__en cours	RAS	➤ 10/2016:poumon ➤ 2018 : Cerveau + poumon	RT +HT	<ul style="list-style-type: none"> Amélioration Stabilité (absence de nouvelle lésion)
2	Métastatique CT+RT+HT (2010)			RAS	➤ 2016 : OS (absence de marqueur en 2016)	CT : 1ere cure : 29.09.16	<ul style="list-style-type: none"> Stabilité
3	Adjuvant CT	10c	02/05/2018	/	/	/	<ul style="list-style-type: none"> RP
4	Adjuvant CT+HT	6c en 2006 6c en 2018			➤ 2016 : néoplasie de col de l'utérus (endomètre) opérée ➤ 2018 : progression hépatique +osseuse	CT 6 cures C1 :14/01/19 C6 :08/04/19	<ul style="list-style-type: none"> Réponse presque complète de : 90%
5	Adjuvant CT +RT	6c en 2010	C1 :11/08/10 C6 :24/11/10		➤ 2015 : os ➤ 2018 :foie	RTH	<ul style="list-style-type: none"> Stabilité
6	Métastatique HT (refusant Mc en 2008) :2008 au 2012 CT	3c en 2016 Reprise : 7c	C1 :07/04/16 C3 :18/05/16 C1 :15/11/16 C7 :27/03/17	Etat géré	➤ 2018 : os et foie	/	<ul style="list-style-type: none"> RP
7	Métastatique HT+CT	9c	C1 :19/02/18 C9 :16/08/18 Et en cours	Diarrhée, nausées	/	/	<ul style="list-style-type: none"> Stabilité
8	Adjuvant CT +RT	6c	C1 :05/1/14 C6 :20/04/15	RAS	➤ 2018 : foie	CT : 15c C1 :30.5.18 C15 :10.04.19	<ul style="list-style-type: none"> RP
9	Néoadjuvant CT+RT+HT : 2001 CT +HT : 2017	15c	C1 :9/11/17 C15 :15 /11/18	Pas d'effets	➤ 2017 : progression hépatique et pulmonaire	CT : 15 cures RT : 19 cures C1 :08.11.17 C15 :15.11.18	<ul style="list-style-type: none"> Stabilité
10	Adjuvant HT	plusieurs cures	/	/	➤ 30.11.16 : foie ➤ 22.2.17 : foie+ os	/	<ul style="list-style-type: none"> Stabilité

C : cure /Cf : cure finale / CT : chimiothérapie /RT :radiothérapie / HT : hormonothérapie / RP :réponse partielle

Annexe 5 : Tableau d'évolution de marqueur tumorale CA15-3 pour les 10 premières patientes

Normes : <31.3 µ/ml

N°1: 1156/ 14	Date	18.05.16	21.07.16	13.11.16	11.05.17	20.06.18	01.10.18								
	CA15-3 (µ/ml)	10	11	19	29	16.52	148								
N°2 : 1028/ 16	Date	09.03.17	28.09.17	02.11.17	21.12.17	19.02.18	26.09.18								
	CA15-3 (µ/ml)	52.54	22.96	33.94	30.88	24.50	30								
N°3 : 723/08	Date	16.09.17	22.05.18	22.07.18	17.10.18										
	CA15-3 (µ/ml)	264.81	55.4	<2.0	59.3										
N°4: 884/06	Date	05.06.18	18.10.18	12.03.19	23.12.18										
	CA15-3 (µ/ml)	146.90	24.8	28	55.6										
N°5 : 2020/ 17	Date	17.02.16	25.01.17	27.07.17	15.11.17	18.10.17	16.11.17	09.05.18	25.07.18	01.12.18	16.01.19	17.03.19			
	CA15-3 (µ/ml)	23.02	31	54.4	141	117	145	338	933	273.80	315	663			
N°6 : 291/16	Date	10.07.16	10.08.16	09.10.16	01.03.18	10.10.18	10.04.19								
	CA15-3 (µ/ml)	72.10	39.31	53.13	150.02	335.34	345.3								
N°7 : 198/18	Date	11.02.18	25.06.18												
	CA15-3 (µ/ml)	139	44.8												
N°8 : 1962/ 14	Date	27.05.18	30.07.18	13.01.19	21.02.19										
	CA15-3 (µ/ml)	41.35	41.26	37.64	18.32										
N°9 : 1702/ 01	Date	06.11.17	08.03.18	29.03.18	10.05.18	03.12.18	19.03.19								
	CA15-3 (µ/ml)	140.10	44.66(après C2 HT)	33	15.22	17	13.68								
N°10 : 1892/ 08	Date	1.12.16	19.02.17	09.04.17	30.04.17	03.07.17	05.12.17	21.01.18	14.04.18	27.8.18	20.02.19	24.03.19	20.04.19		
	CA15-3 (µ/ml)	130.52	231.53	322.82	222.52	51.93	89.8	87.50	587.8	529.85	766	850.40	420.44		

Résumé

A l'heure actuelle la forte hausse des cancers du sein dans le monde entier représente un problème majeur de santé publique. Le CA 15-3 est le marqueur tumoral le plus utilisé au cours de la prise en charge des patientes porteuses de cette maladie.

Afin d'étudier son intérêt clinique on suivant son évolution au cours de cette pathologie, nous avons établi une étude rétrospective de 60 patientes durant 03 mois qui s'est déroulée au centre Pierre et Marie Curie d'Alger. Les patientes ont bénéficié de dosages répétés de marqueur biologique CA15-3 tout au long de leur période de traitement. Ces dosages ont été effectués suivant une technique enzymatique de chimiluminescence de type sandwich par l'analyseur Cobas e411 de ROCHE. La moyenne d'âge des patientes est de 53,23 ans. La majorité des patientes avaient un antécédent familial avec le cancer du sein ou autres cancers.

Le siège de la tumeur primaire au niveau de sein gauche était prédominant. Le type histologique le plus fréquent dans notre échantillon était le carcinome canalaire infiltrant (CCI) et le grade histopronostique SBR le plus majoritairement observé était le SBR II. La progression de la maladie était présente chez 35 patientes. La valeur moyenne du CA15-3 lors de la première date de progression tumorale s'est avérée trop éloignée de la valeur normale qui est de 30U/ml, et nous avons noté une diminution remarquable et des valeurs correctes de CA15-3 chez les malades indiquant une réponse complète au traitement.

Abstract:

At present, the sharp rise in breast cancer world-wide is a major public health problem. CA 15-3 is the tumor marker most commonly used in the management of patients with this disease.

In order to study its clinical interest following its evolution during this pathology, we have established a retrospective study of 60 patients during 03 months which took place at the center Pierre and Marie Curie of Algiers. Patients received repeated CA15-3 biomarker assays throughout their treatment period. These assays were carried out using an enzymatic sandwich-type chemiluminescence technique by the ROCHE Cobas e411 analyzer. The average age of the patients is 53.23 years. The majority of patients had a family history with breast cancer or other cancers.

The primary tumor site at the left breast level was predominant. The most common histological type in our sample was infiltrating ductal carcinoma (ICC) and the most common histopronostic SBR grade was SBR II. The progression of the disease was present in 35 patients. The mean value of CA15-3 at the first date of tumor progression was found to be too far from the normal value of 30U / ml, and we noted a remarkable decrease and correct values of CA15-3 in patients indicating a complete response to the treatment

ملخص:

في الوقت الحاضر، يمثل الارتفاع الحاد في سرطان الثدي في جميع أنحاء العالم مشكلة صحية عامة كبرى. CA15-3 هو علامة الورم الأكثر استخدامًا في إدارة المرضى الذين يعانون من هذا المرض من أجل دراسة أهميته خلال تطور المرض، قمنا بإنشاء دراسة رجعية على 60 مريضا في مدة 3 أشهر و التي تمت على مستوى المركز الوطني لمكافحة السرطان ببيار و ماري كوري الجزائر. تلقى المرضى فحوصات العلامات الحيوية في أزمنة متكررة طوال فترة العلاج. وقد أجريت هذه المقاسات باستخدام تقنية الأنزيمية chimiluminescence من نوع ساندويتش بواسطة محلل cobas e411 من Roche. متوسط عمر المرضى 53.23 سنة. كان لدى معظمهم تاريخ عائلي مصاب بسرطان الثدي أو سرطانات أخرى.

موقع الورم الرئيسي كان سائدا في مستوى الثدي الأيسر. النوع النسيجي الأكثر شيوعًا في عينتنا هو تسلل سرطان الأبقانية CCI. القيمة النسيجية الأكثر شيوعًا هي SBR II. تطور المرض حضر عند 35 مريض. كانت القيمة المتوسطة للعلامة البيولوجية في التاريخ الأول لتطور الورم بعيدة جدًا عن القيم الطبيعية، ولاحظنا انخفاضًا ملحوظًا وقيم عادية و صحيحة في CA15-3 عند المرضى الذين يشيرون إلى استجابة كاملة للعلاج.