



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
جامعة البليدة 1
Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biotechnologies

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique

Option

Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

Thème

Intérêt du dosage du marqueur tumoral CA 15.3 dans le cancer du sein

Présenté par SAHNOUNE ZAHRA
ASSAMER ROSA

Devant le Jury :

Dr. ZEROUTI. K	MC.A	SNV, Blida1	Présidente
Dr. GUESSAIBIA. N	MC.A	SNV, Blida 1	Examinatrice
Pr. BOUCHEDOUB. Y	Professeur	Faculté de Médecine, Blida 1	Promoteur
Dr. HEMMA R	Docteur	Lab. EHS ELCC Frantz Fanon, Blida	Co-Promotrice

Session 2020 / 2021

Dédicace :

A mon père et ma mère, C'est grâce à vous que j'ai réussi toutes ces années d'études. Merci pour votre amour et pour votre soutien perpétuel.

A mes sœurs « Yasmine » et « Ahlem » qui était toujours à mes coté. Merci pour votre amour.

À toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donnent des raisons d'arriver à mes buts

Ce travail est personnellement dédié à mon oncle « Youcef » qui vient de nous quitter, mon chère oncle j'espéré que tu aies fière de ce que je viens d'accomplir

ZAHRA

Dédicace :

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

A ma cher maman, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur, que dieu te protège et te donne une longue vie, tu es la raison de vivre maman.

A mon chère papa, à celui qui est toujours à mes côtés, grâce à ton encouragement et tes grands sacrifices que je suis la aujourd'hui, que dieu te protège mon papa.

Sans vous ce jour ne pourriez pas exister

Mercie d'être las

A l'unique sœur que j'ai au monde Hania, que dieu te protège

A mes trois frères Massinissa, Loniss et Brahim, que dieu vous protèges

A toute ma famille

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

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

ROSA

Remerciements :

Aux membres du jury

Je tiens à témoigner toute ma gratitude à Madame le Docteur ZEROUTI Khadija, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de mémoire de notre fin d'étude

Il est pour moi un honneur de remercier Madame le Docteur GUESSAIBIA Nadia d'avoir accepté de juger mon travail.

A mon promoteur :

Je tiens cependant à faire savoir à mon encadreur, Monsieur le Professeur BOUCHEDOUB Youcef, combien je suis gênée de ne pouvoir trouver les justes mots pour lui exprimer mes sentiments de reconnaissance pour sa prise en charge, sa disponibilité, son savoir et son savoir-faire dont il m'a gratifié tout le long de ce travail. Qu'il trouve dans ces lignes l'expression de ma profonde gratitude.

A notre Co-promotrice :

Une place particulière est réservée au Madame le Docteur HEMMA Rym du laboratoire du C.A.C de Franz Fanon à Blida. Nous avons eu le plaisir de travailler avec vous. Nous vous remercions infiniment pour votre précieuse collaboration et votre disponibilité.

Nous tenons aussi à remercier vivement toute l'équipe médicale du service anti cancéreux de laboratoire d'analyse de l'Hôpital de Blida pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur soutien lors de stage pratique. Ainsi que toutes les patientes pour leur confiance, collaboration et participation.

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

SOMMAIRE :

Liste des figures :	i
Liste des tableaux :	ii
Liste des abréviations :	iii
RESUME	iv
INTRODUCTION :	1
CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	3
I. Généralités.....	4
I.1 Rappels anatomiques et physiologiques de la glande mammaire :	4
I.1.1 Anatomie du sein :.....	4
I.1.2 La glande mammaire :.....	4
II. Cancer du sein :	5
II.1 Le marqueur tumoral CA 15-3 :.....	6
II.1.1 Structure du marqueur CA 15-3 :.....	6
II.1.2 Seuil et demi-vie biologique:	6
II.1.3 Spécificité:.....	7
II.1.4 Sensibilité:.....	7
II.1.5 Variations physiologiques:	7
II.1.6 Variations pathologiques:.....	7
III. Epidémiologie :	8
III.1 Dans le monde :.....	8
III.2 En Algérie :	8
IV. Facteur de risques :.....	9
V. Cancérogénèse :.....	10
VI. Diagnostic :	12
VI.1 Signes anatomo-pathologiques :.....	12
VI.2 Signes biologiques :	12
VI.3 Classification :.....	12
VI.3.1 Classification TNM.....	13
VI.3.2 Classification histopathologique :	13
VI.3.3 Classification histologique :	14
VII. TRAITEMENTS :	14
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES	34
I. Cadre d'étude :	35
II. Objectif de l'étude :	35

III.	Les Critères d'inclusion et non inclusion :.....	35
III.1	Critères d'inclusion :.....	35
III.2	Critères de non inclusion :.....	35
IV.	Matériel biologique :.....	35
IV.1	Population d'étude :.....	35
IV.2	Le prélèvement sanguin :.....	35
IV.3	Le Questionnaire :.....	36
V.	Matériel non biologique :.....	36
V.1	Automate Cobas e411 Roche.....	36
V.1.1	Les avantages et les inconvénients de l'automate:.....	38
VI.	Analyse statistique :.....	39
	CHAPITRE III : RESULTATS	39
I.	Les caractéristiques épidémiologiques :.....	40
I.1	L'âge :.....	40
I.2	Le sexe :.....	40
I.3	L'état civil :.....	40
I.4	Activité génitale :.....	41
I.5	Antécédents familiaux :.....	41
II.	Caractéristique cliniques :.....	42
II.1	Localisation de la tumeur :.....	42
II.2	Type histologique :.....	43
II.3	Le grade histologique :.....	43
II.4	Les métastases :.....	44
III.	Paramètres biologiques :.....	45
III.1	Le taux de CA 15.3:.....	45
III.2	Variations du taux de CA 15.3 par rapport aux métastases.....	45
III.3	Variations du taux de CA 15.3 par rapport au type histologique.....	46
III.4	Variation du taux de CA 15.3 avant et après traitement :.....	46
	CHAPITRE IV : DISCUSSION	48
I.	Etude des caractéristiques épidémiologiques :.....	49
I.1	L'âge :.....	49
I.2	Le sexe :.....	49
I.3	L'état civil :.....	49
I.4	Activité génitale :.....	49
I.5	Les antécédentes familiaux :.....	49
II.	Caractéristique cliniques :.....	50

II.1	Localisation de la tumeur :	50
II.2	Type histologique :	50
II.3	Le grade histologique SBR :	50
II.4	Les métastases :	51
III.	Paramètre biologique :	51
III.1	Le taux de CA 15.3 pré-thérapeutique :	51
III.2	Variations du taux de CA 15.3 par rapport aux métastases :	51
III.3	Variation du taux de CA 15.3 par rapport au type histologique :	51
III.4	Le taux de CA 15.3 avant et après traitement :	52
CONCLUSION ET PRESPECTIVES		53
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		56
Annexes		63

Liste des figures :

Figure 1 : anatomie du sein	5
Figure 2 :Structure des Muc 1 et du CA 15-3 (Cancers, 2011).....	6
Figure 3: Schéma expliquant les 03 étapes de la cancérogénèse mammaire.....	10
Figure 4 : principe de la technique electrochimiluminescence ELISA.	38
Figure 5: La répartition des patientes selon l'âge.....	40
Figure 6 : la répartition des patients selon l'état civil	41
Figure 7 : Répartition des patientes selon leur activité génitale.....	41
Figure 8 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux	42
Figure 9 : La répartition des patientes selon la localisation de la tumeur	42
Figure 10 : La répartition des patientes selon le grade histologique	44
Figure 11 : répartition des patientes selon la présence ou l'absence des métastases.....	44
Figure 12 : La répartition des patientes selon leur taux de CA 15.3	45
Figure 13 Le taux de CA 15 .3 par rapport aux métastases.....	46
Figure 14 : Variation du taux de CA 15.3 par rapport au type histologique.	46
Figure 15 : Variation du taux de CA 15.3 avant et après traitement	47

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Répartition des patientes selon l'activité génitale :	41
Tableau 2 : la répartition des patientes selon leur type histologique.....	43
Tableau 3 : La répartition des patientes selon leur taux de CA 15.3 pré-thérapeutique.....	45

Liste des abréviations :

A : Adénine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Akt : protéine kinas B

ATM : Ataxia Teleangiectasia Mutated

BRCA1 : Breast Cancer susceptibility gene 1

BRCA2 : Breast Cancer susceptibility gene2

BARD1 : BRCA1 Associated RING Domain 1

C : Cytosine

CA 27-29 : Carcinome Antigen CA 27-29

CA 549 : Carbohydrate Antigène 549

CA 15-3 : Carcinome Antigen 15.3

CHEK2 : Checkpoint kinase 2

CCIS: Carcinome Canalaire In Situ

CIS : Carcinome In Situ

CIC : Carcinome Infiltrant Canalaire

CIL : Carcinome Infiltrant Lobulaire

CINS : Carcinome infiltrant non spécifique

CTD : domaine réglementaire carboxy-terminal

ErbB2 : Receptor tyrosine Kinase 2

EGFR : *Epidermal Growth Factor*

FGF : Facteur de croissance fibroblastique

G :Guanine

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

HER3 : Human Epidermal growth factor Receptor3

HCA : Hyperplasie Canalaire Atypique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IGF : Insulin-like Growth Factor

KI67 :Antigène K-167

MAPK : Mitogen-activated protein kinase

MET : Mesenchymal Epithelial Transition

MS : Marqueurs sériques

MT : Marqueurs tumoraux

mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin

MSH2 : protéine de réparation des mésappariements d'Acide désoxyribonucléique 2

MSH6 : protéine de réparation des mésappariements d'Acide désoxyribonucléique 6

MUC : Mucine

OD : domaine de tétramérisation

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PI3K : phosphatidylinositol-3 kinases

PEM : polymorphic epithelial mucin

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

P53 : protéine 53

PRR : Région Riche en Proline

pT :Tumeur primitive

PDGF : Facteur de croissance dérivé des plaquettes

RE : Récepteur aux Oestrogènes

RP : Récepteur de la progestérone

SBR : Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson

T : Thymine

TP53 : Tumor Protein 53

TK : tyrosine kinase

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TNM : Tumor, Node, Metastasis

TAD : Domaine Amino-terminal de Transactivation

UV : Ultra-violet

UCLT : Unité d'un Canal Lobulaire Terminal

UICC : Union for International Cancer Control

UI/ml : unité internationale par millilitre

VEGF : Facteur de croissance endothélial

RESUME

Notre travail a pour objectif d'étudier l'intérêt du dosage du marqueur tumorale CA 15.3, dans le pronostic et le suivi du cancer du sein au cours d'un traitement appropriés. Cette étude prospective, a concernée 34 patientes atteintes d'un cancer du sein confirmé par l'anatomopathologie, qui ont fait leur dosage de CA 15.3 au niveau du laboratoire central du service anti-cancéreux du EHS ELCC de Blida. Les dosages du marqueur CA15-3 ont été effectués par la technique électro-chimiluminescence par l'analyseur Cobas e411, ou la norme de se marqueur tumoral a était désigner entre 20UI/ml à 30UI/ml

La population cible était des femmes à 100%. La tranche d'âge la plus touchée par le cancer du sein se situe entre 41 et 60 ans (61.76%). 20.58% avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. 71% des femmes étaient ménopausées. La tumeur siège au niveau du sein gauche dans 55.88 % des cas et 44.11% au niveau du sein droit.

Histologiquement, il y avait une nette prédominance des tumeurs classées SBR II avec 67,64% et du CIC (carcinome invasifs canalaire) avec 35,92% des cas et un taux de CA 15.3 à 360UI/ml.

Le taux de CA 15.3 pré-thérapeutique chez 44,11% de nos patientes avait des valeurs inférieures à 30UI/ml, suivie par 41,17% avec des valeurs supérieures à 30UI/ml. Après traitements, 65,38% des cas présentant des taux de CA 15.3 inférieures à 30UI/ml, suivie par 23,07% avaient un taux supérieure à 30UI/ml.

Le dosage plasmatique du marqueur tumoral CA15-3, qui est le principal marqueur circulant n'est pas recommandé pour une utilisation diagnostique en cas d'anomalie mammaire. Son intérêt est actuellement limité à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et le suivi des patientes présentant des métastases.

Les mots clé : Cancer du sein, marqueurs tumoraux, CA 15.3, le suivi.

ABSTRACT:

Our work aims to study the value of the CA 15.3 tumor marker assay in the prognosis and monitoring of breast cancer during appropriate treatment. This prospective study concerned 34 patients with breast cancer confirmed by anatomopathology, who took their CA 15.3 assay at the central laboratory of the anti-cancer service of the EHS ELCC in Blida. The CA15-3 marker assays were performed using the electrochemiluminescence technique using the Cobas e411 analyzer. Where the standard of tumor marker a was designated between 20IU / ml to 30IU / ml

The target population was 100% women. The age group most affected by breast cancer is between 41 and 60 years (61.76%). 20.58% had a family history of breast cancer. 71% of the women were postmenopausal. The tumor is located in the left breast in 55.88% of cases and 44.11% in the right breast.

Histologically, there was a clear predominance of tumors classified SBR II with 67.64% and CIC (invasive ductal carcinoma) with 35.92% of cases at a rate of CA 15.3 =360IU / ml.

The pre-therapeutic CA 15.3 level in 44.11% of our patients had values below 30IU/ml, followed by 41.17% with values above 30IU / ml. After treatment, 65.38% of cases with CA 15.3 levels below 30IU / ml, followed by 23.07% had a level above 30IU / ml.

Plasma testing of the tumor marker CA15-3, which is the main circulating marker, is not recommended for diagnostic use in breast abnormalities. Its interest is currently limited to the evaluation of therapeutic efficacy and the follow-up of patients with metastases

Key words:

Breast cancer, tumor markers, CA 15.3, follow-up.

الملخص :

يهدف عملنا إلى دراسة قيمة مقايسة علامة الورم CA 15.3 في تشخيص سرطان الثدي ومراقبته اثناء العلاج المناسب. تناولت هذه الدراسة المرتقبة 34 مريضًا مصابًا بسرطان الثدي أكده علم لتشريح المرضي، والذين خضعوا لاختبار CA 15.3 في المختبر المركزي لخدمة مكافحة لسرطان التابعة لـ EHS ELCC في البليلة. تم إجراء فحوصات علامة CA15-3 باستخدام تقنية التالؤ الكهربائي بواسطة محلل Cobas e411. حيث تم تحديد معيار علامة الورم أ بين 20 وحدة دولية / مل إلى 30 وحدة دولية / مل

كانت الفئة المستهدفة 100% من النساء. الفئة العمرية الأكثر إصابة بسرطان الثدي هي بين 41 و 60 سنة (61.76%). 20.58% لديهم تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي. 71% من النساء كن في سن اليأس. يقع الورم في الثدي الأيسر في 55.88% من الحالات و 44.11% في الثدي الأيمن.

من الناحية النسيجية، كان هناك غلبة واضحة للأورام المصنفة SBR II بنسبة 67.64% و CIC (سرطان الأفتنية الغازية) مع 35.92% من الحالات ومعدل CA 15.3 يصل الى 360 وحدة دولية / مل.

كان مستوى CA 15.3 قبل العلاج في 44.11% من مرضانا قيمته أقل من 30 وحدة دولية / مل ، تليها 41.17% بقيم أعلى من 30 وحدة دولية / مل. بعد العلاج، كان 65.38% من الحالات بمستويات CA 15.3 أقل من 30 وحدة دولية / مل ، تليها 23.07% مستوى أعلى من 30 وحدة دولية / مل.

لا يصح باختبار البلازما لعلامة الورم CA15-3 ، وهي العلامة المتداولة الرئيسية ، للاستخدام التشخيصي في حالات تشوهات الثدي. يقتصر اهتمامه حاليًا على تقييم الفعالية العلاجية ومتابعة المرضى الذين يعانون من النقائل

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي ، دلالات الأورام ، CA 15.3 ، المتابعة .

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

Le cancer représente un véritable problème de santé publique de nos jours, à l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, il est une des principales causes de mortalité dans le monde (**Ferlay et al., 2020**). Le cancer du sein avec 2,26 millions de cas en 2020 demeure le cancer le plus courant de 2020, avec un taux de mortalité de 685 000 décès.

La cellule cancéreuse fabrique des substances qu'on appelle les marqueurs tumoraux qui sont souvent des protéines, produites par le tissu cancéreux lui-même, ou parfois par le corps en réponse à la croissance du cancer. Certaines de ces substances peuvent être certains types de cancer, à prédire et à surveiller la réponse aux traitements et à détecter les récidives.

La recherche de marqueurs tumoraux adaptés à la détection précoce du cancer est très encourageante pour améliorer les résultats cliniques des patients. Un marqueur doit être facilement mesuré dans le sang et ses concentrations ne doivent être élevées que dans les cas des tumeurs malignes. Il devrait être spécifique à la tumeur et sa mesure devrait donner un pronostic clair. Ils montrent des changements dynamiques d'états physiologiques et pathologiques avant que les signes cliniques n'apparaissent. Par conséquent, ils peuvent être utilisés pour la détection précoce des cancers (**Kaszak et al., 2018**).

Dans le cancer du sein, l'utilisation du marqueur tumoral CA15-3 est très importante pour estimer indirectement la masse tumorale ou l'agressivité d'une tumeur permettant ainsi l'évaluation de la progression tumorale et/ou de l'efficacité thérapeutique. La question se pose qu'elle intérêt peut le dosage du CA 15.3 apportés aux patientes atteintes de cancer de sein ?

Notre travail a pour objectif de mettre en valeur l'intérêt de notre marqueur tumoral CA 15.3 dans le pronostic et la surveillance de l'efficacité thérapeutique dans les tumeurs mammaires.

Les résultats d'une recherche bibliographique sont rapportés dans le première chapitre de cette étude. Le matériel et les méthodes utilisées sont décrits dans le deuxième chapitre. Dans les deux derniers chapitres, nous avons exposé les différents résultats obtenus et leurs discussions suivis d'une conclusion générale et les perspectives qui en découlent de cette étude.

**CHAPITRE I : RAPPEL
BIBLIOGRAPHIQUE**

I. Généralités

I.1 Rappels anatomiques et physiologiques de la glande mammaire :

I.1.1 Anatomie du sein :

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte, le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale. (**Even-desrumeaux k., 2012**).

I.1.2 La glande mammaire :

Le sein est constitué d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de tissu adipeux (graisse), le tout est recouvert par la peau. La quantité de chacune de ses composantes peut varier d'une femme à l'autre. On trouve également dans le sein des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Fig. 1) (**Even-desrumeaux k., 2012**).

Les glandes mammaires sont divisées en 15 à 20 lobes, chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles. L'unité de base est l'acinus ou alvéole qui est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande. (**Even-desrumeaux k., 2012**).

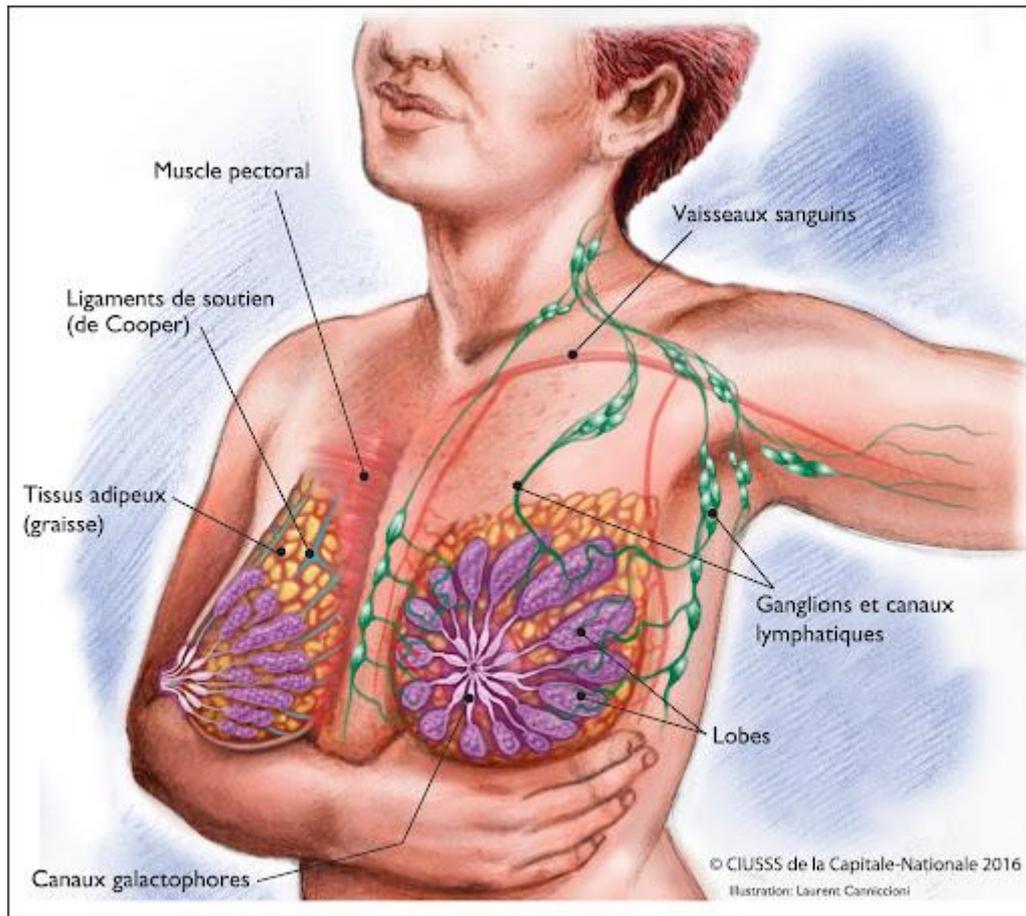


Figure 1 : anatomie du sein

II. Cancer du sein :

Le cancer du sein est le cancer le plus diagnostiqué chez les femmes à travers le monde, autant avant qu'après la ménopause. Une femme sur 9 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie et 1 femme sur 27 en mourra. Mentionnons que les hommes peuvent aussi en être touchés; ils représentent 1 % de l'ensemble des cas. (Marshall E, 2014)

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de « cancer du sein » ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives du sein, tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes. (Saglier et Antoine, 1996)

La plupart des tumeurs malignes du sein sont des adénocarcinomes développés soit à partir des cellules épithéliales des lobules glandulaires (carcinomes lobulaires), soit à partir des cellules épithéliales des canaux galactophores (carcinomes canaux) et représentent environ 98% des carcinomes mammaires (Saglier et Antoine, 1996)

II.1 Le marqueur tumoral CA 15-3 :

Les marqueurs tumoraux sériques sont des molécules chimiquement définies ou non, synthétisées par le tissu tumoral, produites dans la tumeur et secrétées dans le sang et qui sont dosables dans les liquides biologiques. Pour le cancer du sein actuellement, les marqueurs les plus utilisés sont ceux qui mesurent le niveau circulant de fragments de MUC1-polymorphic epithelial mucin (MUC1-PEM) : cancer antigen (CA) 15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA), CA 27-29, CA 549 etc. Le CA 15-3 est le marqueur sérique le plus spécifique utilisé dans le cancer du sein. (Riedinger, 2010)

II.1.1 Structure du marqueur CA 15-3 :

Le CA 15-3 est un marqueur sérique utilisé dans le cancer du sein. C'est une glycoprotéine qui fait partie d'une famille associée au gène MUC1. Il est le domaine soluble extracellulaire hautement glycosylé de la mucine 1 (MUC1), exprimé principalement à la surface des cellules épithéliales (Fig. 2). Dans le tissu normal, MUC1 est exprimé dans les canaux et les acini d'où il est libéré dans le lait sous forme soluble et lié à des gouttelettes de lipides. En cas de transformation tumorale, il va y avoir une rupture de l'architecture cellulaire et une libération de MUC1 dans la circulation qui produira le CA 15-3. (Riedinger, 2010).

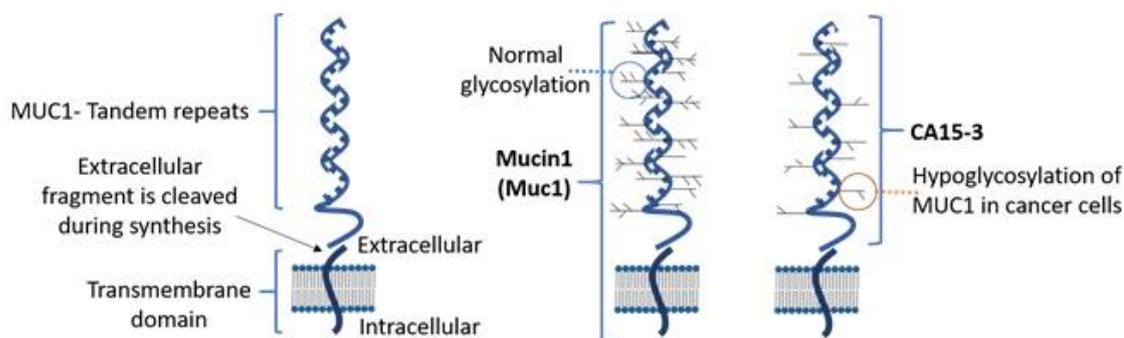


Figure 2 : Structure des Muc 1 et du CA 15-3

II.1.2 Seuil et demi-vie biologique:

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

II.1.3 Spécificité:

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

II.1.4 Sensibilité:

Au moment du diagnostic initial, la sensibilité du CA15-3 est faible et ne dépasse pas 25% des cancers du sein non métastatiques. L'incidence de taux élevés de CA15-3 est corrélée au stade d'extension de la lésion : elle passe de 7 % pour les stades I à 17 % pour les stades II, 64 % pour les stades III et près de 67 % pour les stades IV (**Kallioniemi et al., 1988**).

II.1.5 Variations physiologiques:

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

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

II.1.6 Variations pathologiques:

La faible sensibilité du CA15-3 ne permet pas de l'utiliser au moment du diagnostic, ni au moment d'une récurrence locale, mais à ce moment son intérêt est pronostic. En effet, 90% des patientes ayant un taux élevé développeront des métastases. Il existe une bonne corrélation entre le taux de CA15-3 et l'évolution de la maladie. La diminution du taux indique une bonne réponse au traitement avec une survie plus longue. Le CA15-3 ne peut absolument pas être utilisé comme élément de dépistage des cancers du sein. Il existe sur ce point d'un véritable consensus international. (**Riedinger et al., 2002**).

III. Epidémiologie :

III.1 Dans le monde :

À l'échelle mondiale, le cancer du sein est un problème majeur de santé publique en raison de son incidence importante. Plus d'un million de nouveaux cas sont recensés dans le monde chaque année (**Burstein et al., 2008; Ferlay et al., 2004; Parkin et al., 2006; Parkin et al., 2005**).

Plus de 2,2 millions de cas de cancer du sein ont été recensés en 2020, ce qui en fait le cancer le plus courant. Près d'une femme sur 12 développe un cancer du sein dans sa vie. Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes. Environ 685 000 femmes sont mortes du cancer du sein en 2020. La plupart des cas de cancer du sein et des décès par cancer du sein sont recensés dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. (**OMS, 2020**)

Le taux d'incidence de cancer du sein est très variable en fonction des régions du monde ; on observe une incidence de 46,3 pour 100 000 habitantes au niveau mondial et 99,4 pour 100 000 habitantes en Amérique du Nord ; elle est plus modérée en Europe, en Asie occidentale, en Amérique du Sud et en Afrique du Sud et l'incidence la plus faible concerne la majeure partie de l'Afrique. Pourtant quels que soient les pays et leur taux d'incidence, on remarque une tendance à la hausse depuis plusieurs années selon la WHO (**World Health Organization**)

En ce qui concerne le cancer du sein, les disparités entre les pays à faible revenu et intermédiaire et ceux à revenu élevé sont considérables. En effet, le taux de survie à cinq ans s'élève à plus de 90 % dans les pays à revenu élevé, mais n'atteint que 66 % en Inde et 40 % en Afrique du Sud.

C'est en Afrique que l'on observe le taux le plus élevé de mortalité par cancer du sein. En Afrique subsaharienne, la moitié des femmes qui décèdent du cancer du sein ont moins de 50 ans. (**Organisation mondiale de la santé, 2021**)

III.2 En Algérie :

Le cancer du sein est considéré comme étant le premier cancer de la femme, et même la première cause de mortalité par cancer avec 11847 nouveaux cas enregistrés annuellement, et 3367 décès (**HAMDI C. et al, 2015**), un taux d'incidence standardisée estimée à 55,6/100 000 femmes et une mortalité de 16,2/100 000 femmes (**HAMDI C. et al, 2015**).

En Algérie, Le cancer du sein vient en tête des cas de cancer recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (**Terki. N et col 2015**); il affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012. Les premiers cas de cancer du sein surviennent dès l'âge de 15 ans. (**Registre du cancer d'Alger, 2012**)

IV. Facteur de risques :

- De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein cela revient à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires (**Nkondjock et al., 2005**).
- La grossesse et l'allaitement maternelle sont aussi des facteurs importants dans l'apparition de cancer du sein , Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué par rapport aux femmes nullipares, et pour l'allaitement les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. (**Morře et al., 2008**).
- Le risque de cancer du sein associé à l'utilisation des contraceptifs oraux est particulièrement accru chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 (**Nkondjock et al., 2005**)
- L'alimentation, l'alcool, la consommation du tabac, l'obésité, et le pris du poids sont des facteurs principales du développement du cancer du sein (**Morře et al., 2008**)
- L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein, cette activité implique la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique (**Nkondjock et al., 2005**)
- Les facteurs environnementaux comme les radiations ionisantes qui provoquent un cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants dans les années ultérieures (**Namer, 2008**).

V. Cancérogénèse :

L'oncogénèse mammaire est initiée lorsqu'une cellule normale subit une (ou plusieurs) mutation(s) qui la transforme et qui contribue(nt) aux différentes étapes de la progression tumorale. Un stade préliminaire à la cancérisation est défini par l'hyperplasie. Elle correspond à une prolifération excessive des cellules épithéliales, faisant apparaître un tissu ayant un nombre anormalement élevé de cellules de morphologie normale. On parle d'hyperplasie atypique lorsque ce sont les cellules malignes qui prolifèrent avec une perte de certaines caractéristiques propres à la cellule saine dont elles proviennent. Ainsi, des modifications morphologiques apparaissent, l'intensification de leur prolifération et l'acquisition d'un caractère plus indifférencié témoignent d'une perte partielle ou totale de leur fonction dans l'organisme (Fig.7). (Marshall E, 2014)

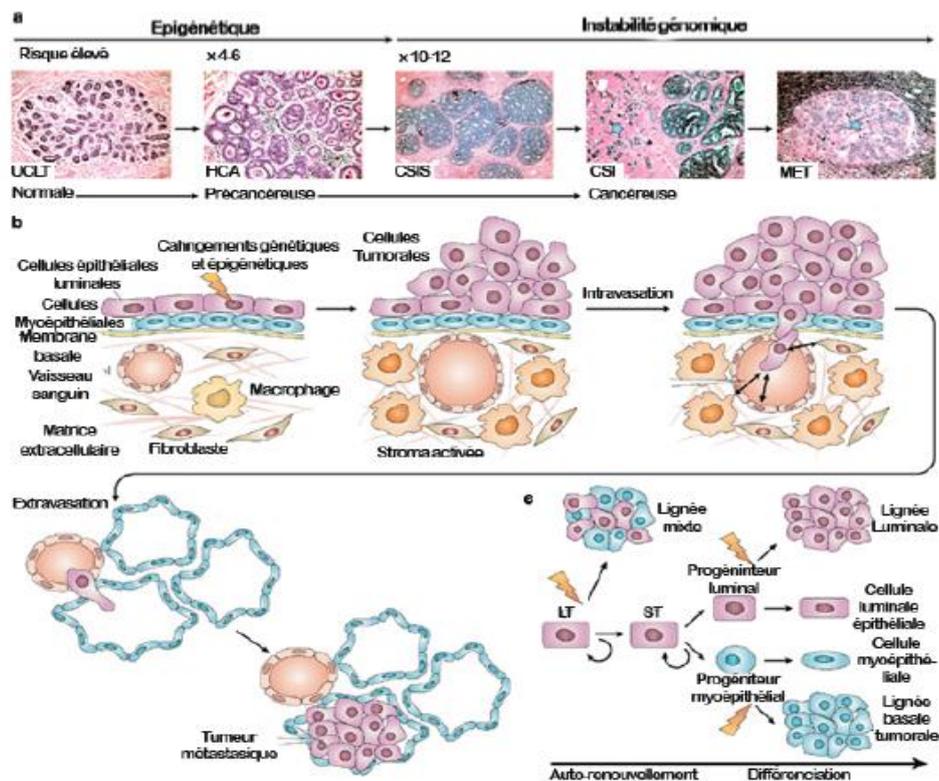


Figure 3: Schéma expliquant les 03 étapes de la cancérogénèse mammaire

D'après Tracy Vargo-Gogola et Jeffrey M. Rosen, 2007

a : Initiation

L'unité d'un canal lobulaire terminal d'un sein normale (UCLT) comprend des lobules et des canaux qui sont constitués d'un épithélium bi-couches de cellules luminales et myoépithéliales.

L'Hyperplasie canalaire atypique (HCA) est une lésion précancéreuse caractérisée par des couches de cellules anormales dans le canal ou du lobule. HCA est considéré comme le précurseur du carcinome canalaire in situ (CCIS), qui est une lésion non invasive qui contient des cellules anormales. A chaque étape, le risque de développer des tumeurs malignes ou invasives de cancer de sein (CSI) augmente. Les CCIS peuvent donner naissance à un CSI (indiqué par une étoile bleue à côté d'une lésion CCIS), mais on ne sait pas comment prédire quelles lésions vont progresser. Une fois que les cellules sont envahies, le risque de développer des métastases augmente considérablement. Les ganglions lymphatiques sont le site primaire du cancer métastatique du sein (MET, indiqué par une étoile bleue). (**Vargo-Gogola et al., 2007**)

b | Promotion

La transformation des cellules épithéliales mammaires pour donner naissance à un cancer du sein métastatique est un amalgame de changements épigénétiques et génétiques, ainsi que des interactions aberrantes dans le microenvironnement. Au cours de ce processus en plusieurs étapes, le contrôle de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration deviennent déréglementé, et les interactions cellulaires de tumeurs stromales aberrantes facilitent ce processus. Pour former des métastases, les cellules doivent envahir la membrane basale, entrer dans le système vasculaire (intravasation), survivre en l'absence d'adhérence, quitter le système vasculaire (extravasation) et établir une nouvelle tumeur dans un microenvironnement étranger. (**Vargo-Gogola et al., 2007**)

c | Progression

Plusieurs ressemblances entre les cellules souches normales du sein et les cellules cancéreuses, comme la dormance, l'auto-renouvellement et les capacités de différenciation, ont conduit les chercheurs à suggérer que les cellules cancéreuses avec des caractéristiques de cellules souches (appelées «cellules souches cancéreuses» ou «cellules initiées», qui est

une appellation plus appropriée), conduit à l'initiation, la progression et la récurrence du cancer du sein. Modifié d'après (Vargo-Gogola et al., 2007)

VI. Diagnostic :

Le diagnostic de cancer du sein peut être évoqué soit devant des signes radiologie frustes, mis en évidence pendant le dépistage, soit devant des signes cliniques découverts par la patiente elle-même; mais quelle que soit les circonstances de découverte, le diagnostic doit reposer sur une confrontation clinico-radiologique et surtout sur une confirmation anatomopathologique obtenue par biopsie. (SAKHRI Selma, 2015).

VI.1 Signes anatomo-pathologiques :

Lorsqu'une lésion suspecte est détectée dans un sein à l'occasion d'une mammographie, des examens complémentaires sont nécessaires pour déterminer s'il s'agit ou non d'un cancer. Pour cela, on pratique un prélèvement de la lésion, soit par biopsie ou par cytoponction (Espié, 2021).

VI.2 Signes biologiques :

Lorsqu'un cancer du sein est diagnostiqué, des tests biologiques sont effectués sur les tissus prélevés au cours de la procédure de diagnostic. Ils impliquent la recherche et la mesure des protéines présentes sur les cellules cancéreuses. Les résultats de ces analyses serviront de guide au traitement (Espié, 2021) :

- Le test CA 15.3 consiste à prélever un échantillon de sang, généralement prélevé dans le pli du coude. Le test est basé sur l'utilisation d'un anticorps anti-CA 15-3 qui reconnaît la protéine présente dans le sérum du patient. (Espié, 2021).

VI.3 Classification :

Le cancer du sein est unanimement considéré comme une maladie très hétérogène. En effet, différents types de ces néoplasmes présentent des caractéristiques histopathologiques et biologiques variables, des résultats cliniques différents et une réponse différente aux interventions systémiques. Basé sur un tel degré d'hétérogénéité, le cancer du sein ne peut être considéré comme une seule entité clinico-pathologique, mais il faut nécessairement le subdiviser en un certain nombre d'entités plus homogènes. En règle générale, une classification appropriée de toute maladie doit être scientifiquement et cliniquement utile, facilement applicable et largement reproductible. Malheureusement, et malgré tous les

efforts déployés, une classification «parfaite» du cancer du sein n'a pas encore été décrite (ElAmrani et al., 2013).

VI.3.1 Classification TNM

Les tumeurs mammaires sont classées selon le système TNM. Dans ce système, la description de l'extension anatomique de la maladie repose sur trois critères :

- T : l'extension de la tumeur primitive (de T0 à T4) ;
- N : l'absence ou la présence et l'extension des localisations ganglionnaires lymphatiques régionales (de N0 à N3) ;
- M : l'absence ou la présence de métastases à distance (de M0 ou M1).

Cette classification clinique pré-thérapeutique, désignée par le sigle TNM (ou cTNM) s'appuie sur les constatations faites avant le traitement. Ces constatations sont le résultat de l'examen clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie, des biopsies, de l'exploration chirurgicale et d'autres examens complémentaires (voir annexe 1) (**Union internationale contre le cancer, 2007**).

La combinaison des trois paramètres T, N, M permet d'établir le stade d'évolution du cancer étudié. On parle alors de classification par stade UICC (l'Union internationale pour la lutte contre le cancer). La classification des cas de cancer par groupe est pratiquée depuis que l'on s'est aperçu que les taux de survie étaient plus élevés dans les cas où la maladie était localisée que dans les cas où elle s'était étendue au-delà de l'organe atteint à l'origine (voir annexe 2) (**Union internationale contre le cancer, 2007**).

VI.3.2 Classification histopathologique :

La classification histopathologique est une classification post-opératoire désignée par le sigle pTNM. Cette classification est utilisée pour guider le choix du traitement adjuvant et fournir des données supplémentaires pour estimer le pronostic et fournir des données de survie. Elle s'appuie sur les constatations faites avant le traitement, complétées ou modifiées par les observations supplémentaires recueillies au cours de l'acte chirurgicale et de l'examen histopathologique. (**Union internationale contre le cancer, 2007**)

Cette classification s'établit grâce à deux éléments :

- pT (Tumeur primitive) :

Cette classification exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique (**Union internationale contre le cancer, 2007**).

- pN (Adénopathies régionales) :

Cette classification exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs. Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs, mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pNO (voir annexe 3) (**Rouëssé J., 2002**).

VI.3.3 Classification histologique :

La classification histologique actuellement utilisée est celle de l'OMS. Les tumeurs épithéliales malignes ou carcinomes représentent la presque totalité des tumeurs malignes du sein. Les tumeurs malignes non carcinomateuses (sarcomes, métastases intra mammaires) sont rares (moins de 1% des cancers du sein) (voir annexe 4) (**Rouëssé J., 2002**).

VII. TRAITEMENTS :

Le traitement nécessite d'avoir un diagnostic de certitude et de connaître le type du cancer, d'évaluer son extension locale, régionale et la présence ou non de métastases ainsi que l'état général du patient (âge, fonctions cardiaque et rénale, présence d'autres maladies) (**Goozner, 2012**).

Les types de traitements varient en fonction du stade du cancer. Plus le stade est avancé, plus les traitements sont nombreux (**Manuel de prise en charge du cancer, 2015**)

- chirurgicale :
- Une radiothérapie
- Une chimiothérapie
- Hormonothérapie (**PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2002**)
- Thérapies ciblées :

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

I. Cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective du 21 Mars 2021 au 30 Mai 2021 au niveau de laboratoire central de biologie médicale du EHS ELCC de Blida sur 34 patientes affecté par le cancer du sein.

II. Objectif de l'étude :

L'objectif de notre travail est d'étudier l'intérêt de dosage du marqueur tumoral biologique CA 15-3 dans le pronostique et le suivie thérapeutiques du cancer du sein.

III. Les Critères d'inclusion et non inclusion :**III.1 Critères d'inclusion :**

Ont été incluses dans notre étude : les femmes présentant un cancer du sein avec une confirmation anatomopathologique, prélevées au laboratoire de cancérologie du Blida pour leur analyse de CA15-3 et qui ont donné leur consentement pour participer à l'étude.

III.2 Critères de non inclusion :

Les femmes présentant des signes radiologiques du cancer du sein non confirmer par l'anapath.

IV. Matériel biologique :**IV.1 Population d'étude :**

La population étudier est composé de 34 patientes ayants un cancer du sein, leurs âges est de 26 ans à 64 ans.

IV.2 Le prélèvement sanguin :

Le prélèvement sanguin destiné au dosage de CA15-3 a été recueilli à partir du sang total, par des infirmiers du service d'oncologie médicale de Blida en respectant les conditions de prélèvement :

- choix du site et de l'aiguille de prélèvement
- mise en place d'un garrot au moment de la ponction veineuse
- la désinfection soigneuse du site de ponction
- Identification du tube (nom, prénom du sujet prélevé, type et lieu du prélèvement).

- Le tube est centrifugé 3 min à 3000 tours/min
- Le dosage a été effectué par la technique électro-chimiluminescence de type sandwich sur l'analyseur Cobas e 411 en s'appuyant sur les critères du consensus international :
 - ✓ CA $15.3 < 25 \text{ UI/ml} - 30 \text{ UI/ml}$

IV.3 Le Questionnaire :

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

V. Matériel non biologique :

- Automate Cobas e411 Roche.
- Pipettes à simple canal, de volume 10-1000 μ L.
- Centrifugeuse clinique 416-100 ml.
- Portoir.
- Congélateur.

V.1 Automate Cobas e411 Roche

L'analyseur Cobas e 411 est un analyseur entièrement automatisé qui utilise une technologie brevetée d'électrochimie (ECL) pour l'analyse immunologique. Il est conçu pour les dosages in vitro quantitatifs et qualitatifs pour un large éventail d'applications (y compris l'anémie, les marqueurs osseux, cardiaques et tumoraux, les soins intensifs, la fertilité/les hormones, les soins maternels et les maladies infectieuses)

- Principe de la technique chimiluminescence :

La chimiluminescence s'observe suite à une réaction chimique qui produit une molécule se trouvant dans un niveau d'énergie excité. Cette molécule émet alors un rayonnement pour retomber dans son niveau d'énergie fondamental

- Principe de la technique d'électro-chimiluminescence :

Deux anticorps sont ajoutés à la cuvette réactionnelle contenant l'échantillon de patiente. À l'aide d'un embout le premier anticorps est marqué à la biotine, et le deuxième anticorps est marqué à la Ruthénium.

Les deux anticorps sont spécifiques de site de liaison de l'antigène tumorale anti CA 15.3, il se forme alors un sandwich entre le ruthénium et la biotine et l'antigène. Des microbilles tapissées par des Streptavidine sont ajoutées ensuite à la solution et une forte liaison Streptavidine-Biotine est établie (formation d'un complexe immunologique), ce dernier est ensuite transféré dans la cellule de mesure par aspiration.

Un champ magnétique est appliqué dans la cellule de mesure pour maintenir les microbilles paramagnétiques fixées à la paroi de la cellule. Le ProCell est introduit pour séparer la fraction des microbilles libre de la fraction liée correspondante au complexe immunologique et pour apporter le TPA (Triplex ou lamine) responsable de la réaction (ECL). Déclenchement de la réaction ECL est assuré par une différence de potentiel par excitation de Ruthénium et de TPA. Le TPA joue le rôle de réducteur en permettant au Ruthénium de revenir à son état de base avec émission de lumière détectée par un photomultiplicateur.

Le cycle d'électro-chimiluminescence est répété aussi longtemps que la différence de potentielle est appliquée en permettant l'amplification de système lumineux. Détection d'un signal son intensité est proportionnelle à la concentration de l'analyse ciblée.

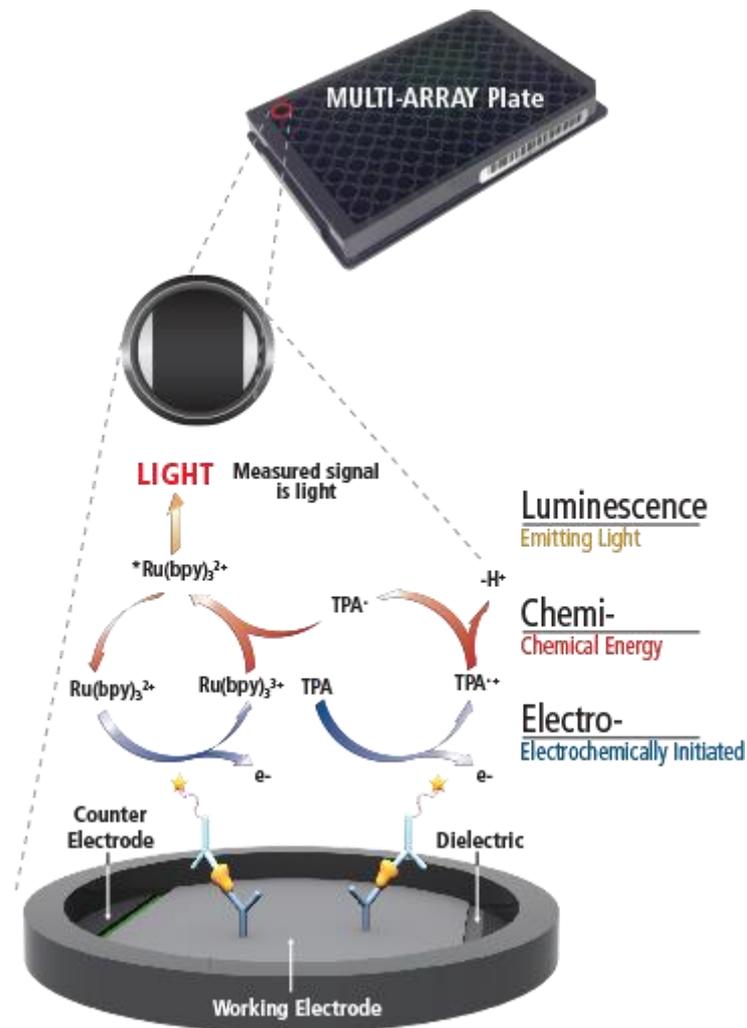


Figure 4 : principe de la technique electrochimiluminescence ELISA.

V.1.1 Les avantages et les inconvénients de l'automate:

V.1.1.1 Les avantages

- Haute sensibilité, fiabilité et reproductibilité des résultats grâce à la technologie ECL
- Plus de 100 tests disponibles
- Pipetage sans transfert des échantillons pour éviter la contamination croisée
- Capacité d'une réanalyse automatisée des échantillons

V.1.1.2 Les inconvénients

- Coute très chère.

VI. Analyse statistique :

L'analyse statistique est effectuée par le calcul de la médiane de nos différents effectifs. Avec EXCEL 2010, les corrélations et leur significations sont établies par le logiciel XLSTAT avec le test de Pearson.

CHAPITRE III : RESULTATS

I. Les caractéristiques épidémiologiques :

I.1 L'âge :

Dans notre série d'étude l'âge des malades varie de 21 ans à 68 ans, la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 41 et 60 ans pour 21 patientes (61.76%) suivie par la tranche d'âge entre 21 et 40 ans pour 9 patientes (26.47%) après la tranche d'âge entre 61 et 80 pour 4 patientes avec un pourcentage de (11,76%).

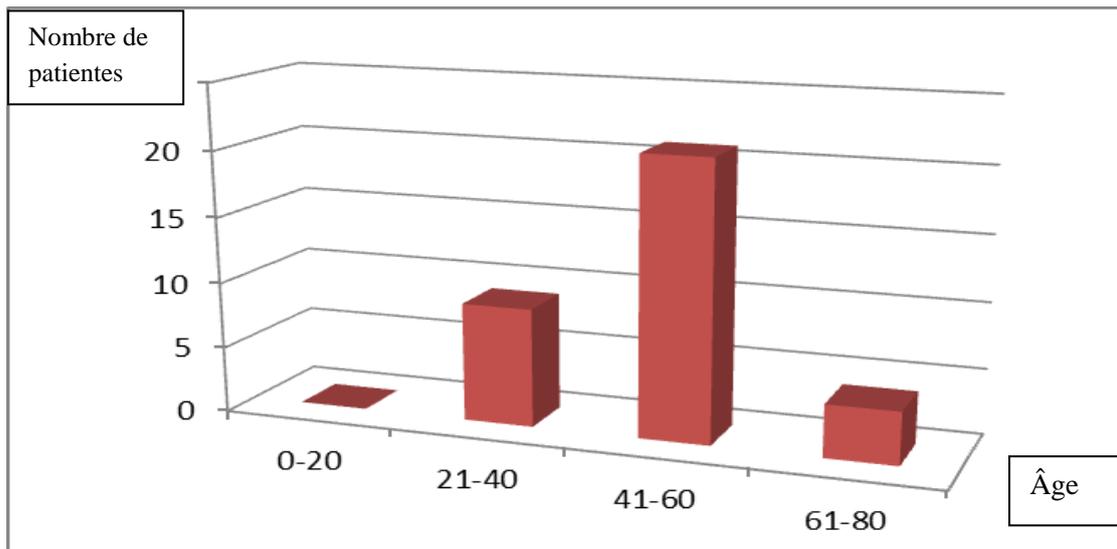


Figure 5: La répartition des patientes selon l'âge

I.2 Le sexe :

Dans notre étude on a trouvé que le sexe féminin qui est touché par le cancer du sein avec 100% des cas, et 0% pour le sexe masculin

I.3 L'état civil :

La répartition des patientes selon l'état civil a montré que les femmes mariées sont les plus affectées par le cancer du sein 27 avec un pourcentage de (79.14%) en comparaison avec les femmes célibataires 7 avec un pourcentage de (20.58%).

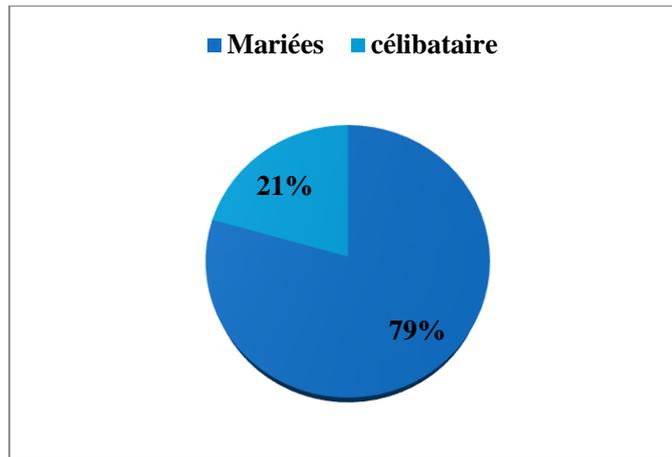


Figure 6 : la répartition des patients selon l'état civil

I.4 Activité génitale :

D'après les 34 patientes (100%) on remarque que 24 d'entre eux (71%) ont atteintes leur ménopause et les 10 patientes (29%) restantes présentes des cycles réguliers.

Tableau 1 : Répartition des patientes selon l'activité génitale :

Ménopause	Effectif	Pourcentage
Ménopausée	24	70,58%
Non ménopausée	10	29,41%
Totale	34	100%

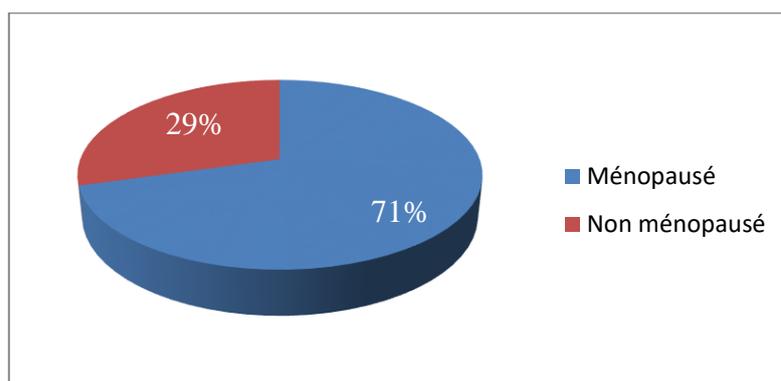


Figure 7 : Répartition des patientes selon leur activité génitale

I.5 Antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux du cancer du sein sont trouvés chez 7 patientes (20.58%).et d'autre type de cancer chez 4 patientes (11.76%), et absence chez (55.88 %) des patientes.

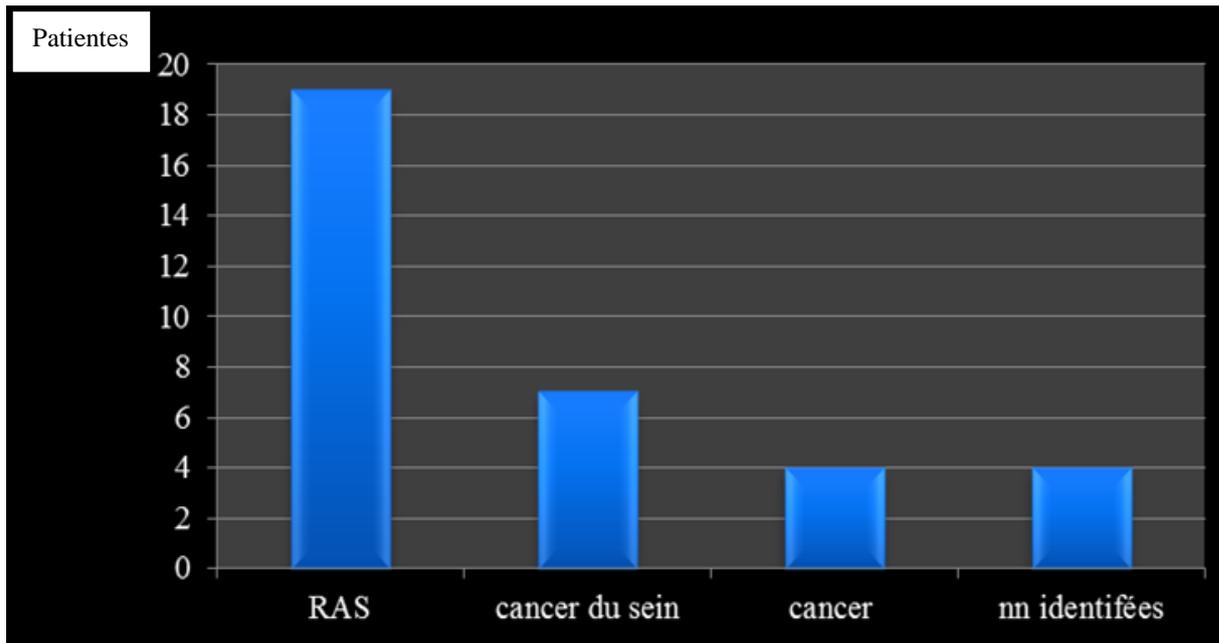


Figure 8 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

II. Caractéristique cliniques :

II.1 Localisation de la tumeur :

Parmi les 34 patientes 55.88 % des cas ont une localisation tumorale au niveau du sein gauche, suivi par les 44.11% au niveau du sein droit.

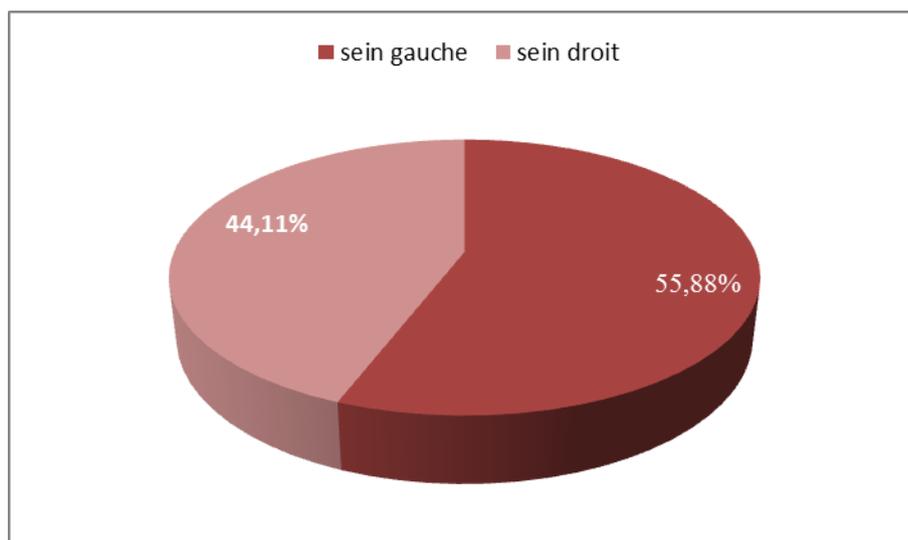


Figure 9 : La répartition des patientes selon la localisation de la tumeur

II.2 Type histologique :

Dans notre étude le carcinome infiltrant canalaire était le type histologique le plus dominant chez les patientes avec un pourcentage de 35,92% ensuite le carcinome in situ infiltrant non spécifique avec un pourcentage de 32,35 % suivi par le carcinome infiltrant globulaire et le carcinome in situ avec un pourcentage de 11,76 pour les deux.

Tableau 2 : la répartition des patientes selon leur type histologique

Type histologique	CINS	CIC	CIL	CIS	CCIS	Aucune information
Effectifs	11	12	4	4	1	2
Pourcentage%	32,35%	35,92%	11,76%	11,76%	2,94%	5,88%

CINC : carcinome infiltrant non spécifique ; CIC : carcinome infiltrant canalaire ; CIL : carcinome infiltrant globulaire ; CIS : carcinome in situ ; CCIS : carcinome canalaire in situ

II.3 Le grade histologique :

Dans notre étude le grade histologique le plus fréquent c'est le grade II avec un pourcentage de (67,64%) des malades, ensuite le grade III (17,64%) puis le grade I (2,94%) de SBR.

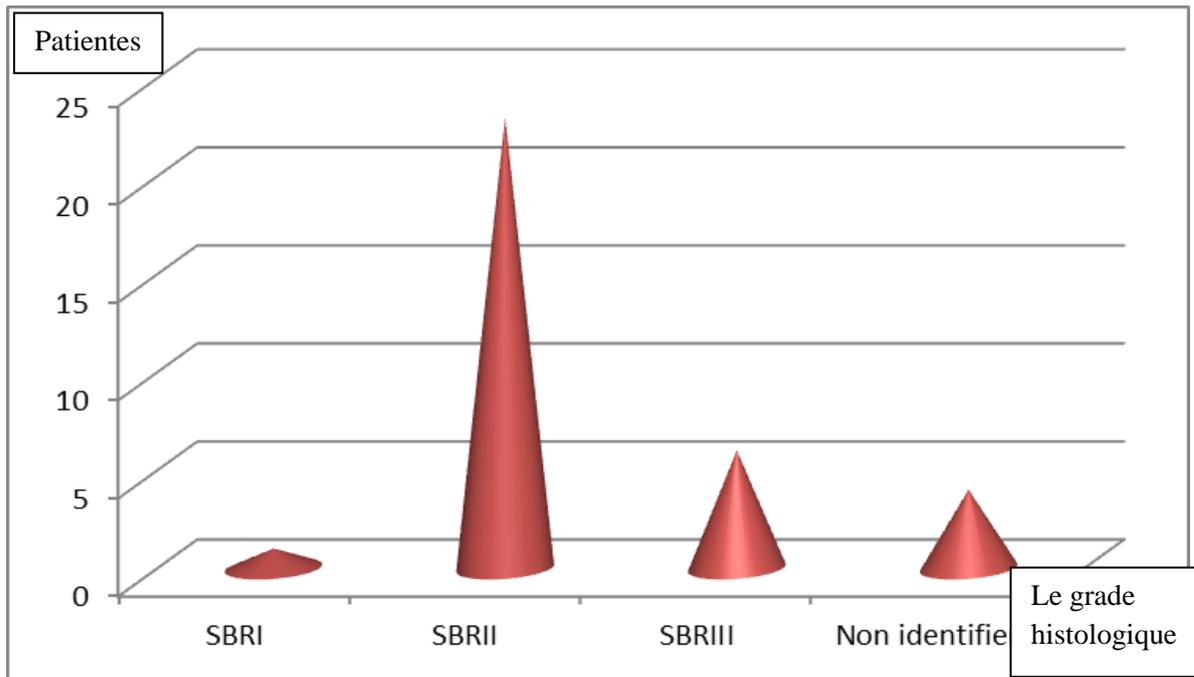


Figure 10 : La répartition des patientes selon le grade histologique

II.4 Les métastases :

Parmi nos 34 patientes, 4 n'ont peut-être identifié, 27 présentées des métastases et 3 patientes un aspect normale, les métastases sont des métastases osseuses seulement.

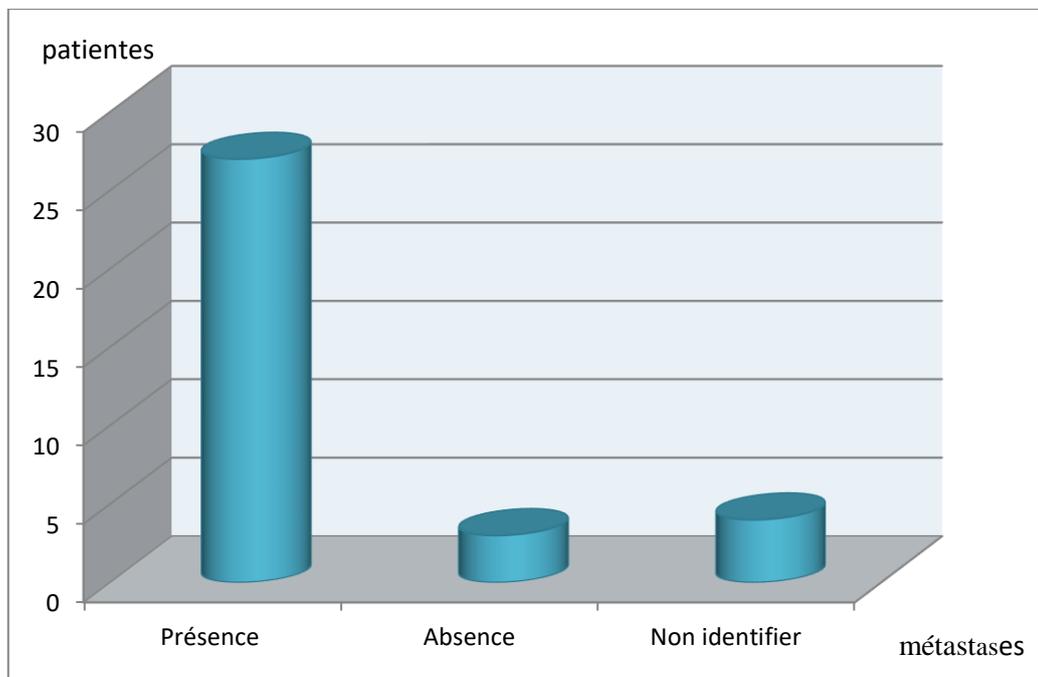


Figure 11 : répartition des patientes selon la présence ou l'absence des métastases

III. Paramètres biologiques :

III.1 Le taux de CA 15.3:

Parmi les 34 patientes atteintes de cancer du sein 15 ont un taux inférieur à 30UI/ml qui est le taux le plus représenté avec un pourcentage de 44,11 %, suivi des taux supérieurs et égales à 30Ui/ml avec des pourcentages de 41,17% et 14,70 % respectivement.

Tableau 3 : La répartition des patientes selon leur taux de CA 15.3

Valeur de CA 15.3 pré-thérapeutique	Effectif	Pourcentage
Valeur supérieure à 30ui/ml	14	41,17%
Valeur comprise entre 30 et 25 Ui/ml	5	14,70%
Valeur inférieure à 30ui/ml	15	44,11%
Totale	34	100%

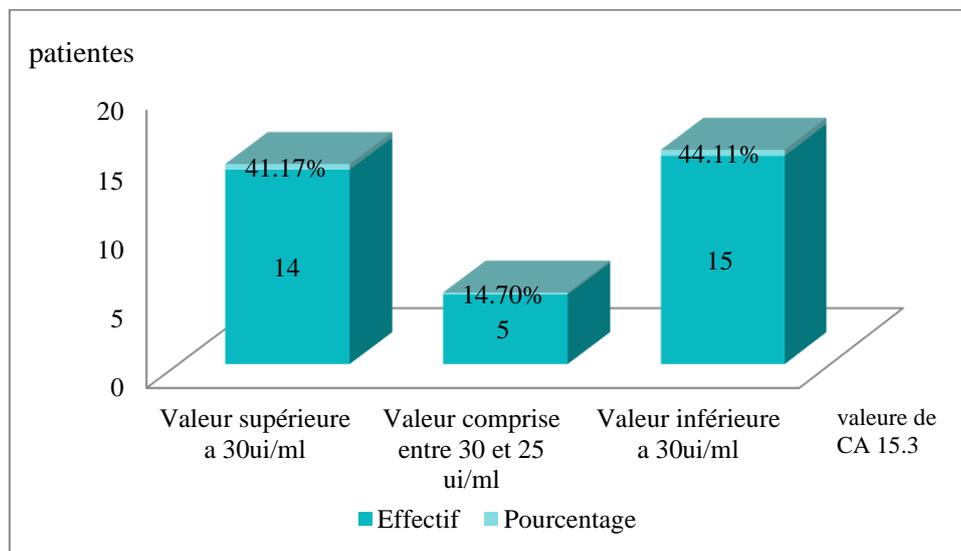


Figure 12 : La répartition des patientes selon leur taux de CA 15.3

III.2 Variations du taux de CA 15.3 par rapport aux métastases

D’après les 27 patientes présentant des métastases, 74,07% ont des valeurs supérieures à 30UI/ml et 25,93% des valeurs égales à 30UI/ml.

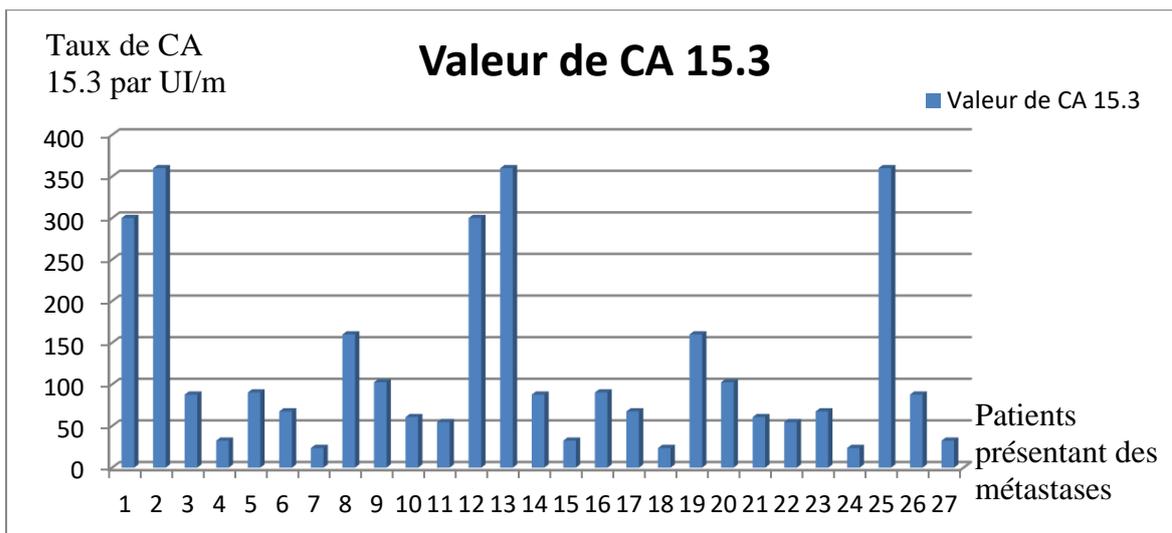


Figure 13 Le taux de CA 15 .3 par rapport aux métastases

III.3 Variations du taux de CA 15.3 par rapport au type histologique

On trouve que le type histologique semble être lié significativement à l’élévation du taux de CA15.3 du faite que le $p < 0.0001$ (voir annexe) Les résultats montrent que le carcinome invasif canalaire est le plus fréquent avec des taux maximaux et minimaux élevé par rapport au carcinome invasif non spécifiques

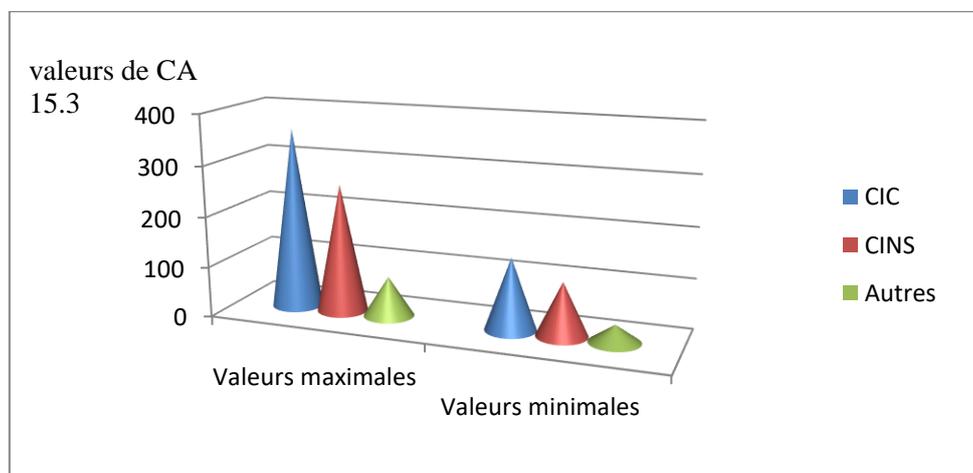


Figure 14 : Variation du taux de CA 15.3 par rapport au type histologique.

III.4 Variation du taux de CA 15.3 avant et après traitement :

D’après les 26 patientes qui ont bénéficié des traitements contre le cancer de sein on trouve 65,38% des cas présentant des taux de CA 15.3 inférieures à 30UI/ml, 11,54% avec un taux égale à 30UI/ml et 23,07% avec des taux supérieure à 30UI/ml.

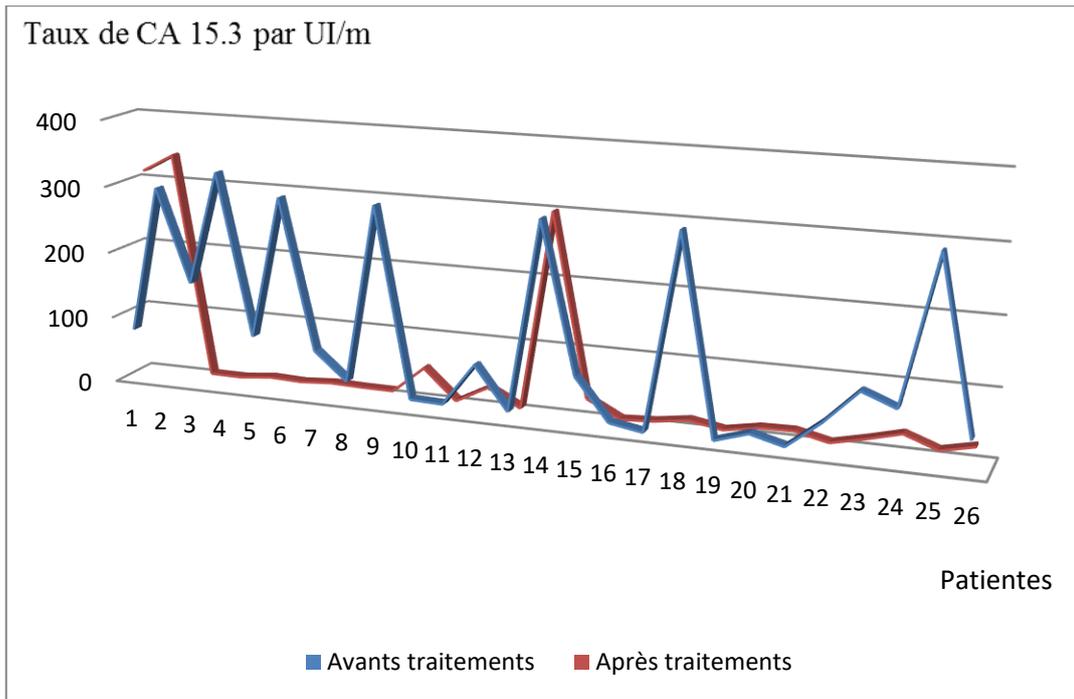


Figure 15 : Variation du taux de CA 15.3 avant et après traitement

CHAPITRE IV : DISCUSSION

I. Etude des caractéristiques épidémiologiques :

I.1 L'âge :

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

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

Dans notre série d'étude, l'âge des patientes varie de 26 ans à 68 ans. La tranche d'âge la plus touchée par le cancer du sein se situe entre 41 ans et 60 ans soit 61.76%.

I.2 Le sexe :

Le cancer du sein survient de manière quasi-exclusive chez la femme, mais peut toucher l'homme (**Registre des cancers de la région du grand Casablanca, 2012**). Chez l'homme, le cancer du sein est une affection rare, il représente dans les pays occidentaux moins de 1% des cancers (**Benchellal et al., 2002**). Dans notre étude le cancer du sein n'est présent que chez les femmes (100%)

I.3 L'état civil :

D'après notre étude, 79,14% des femmes mariées ont un risque important d'avoir un cancer du sein en comparaison avec 20,58% des femmes célibataires. La plupart des femmes mariées de cette étude ont pris des contraceptifs pour une longue durée. Ces conditions peuvent être liées à la survenue du cancer mammaire. Ces données sont similaires à plusieurs études (**Diallo, 2007**).

I.4 Activité génitale :

Les femmes ménopausées de notre étude représentaient 71% des cas contre 29% des cas en pré-ménopause. Maalej M et al ont trouvé que la moitié de leurs patientes étaient ménopausées. (**Maalej et al., 1999**).

I.5 Les antécédentes familiaux :

Les antécédents familiaux de cancer du sein sont des facteurs de risques très connus dans plusieurs études. (**Smigal et al., 2006 ; Yasmeeen et al., 2010 ; Tardivon et Malhaire, 2009 ; Espié et al., 2001**). Dans notre étude, la présence d'antécédents de

familles porteuses d'un cancer du sein a été notée chez 20.58% des cas et la présence d'autres types de cancer chez 11.76% des cas.

Cependant, des antécédents familiaux surtout du côté maternel, particulièrement en période de pré ménopause sont considérés comme un facteur de risque très élevé (**Rouesse and Contesson, 1985**). Une étude épidémiologique faite par Merviel P et al a montré que le risque augmente de 80% lorsqu'il existe un antécédent au premier degré (mère, sœur, fille). (**Merviel et al., 2011**).

II. Caractéristique cliniques :

II.1 Localisation de la tumeur :

Dans notre étude, la localisation tumorale est légèrement prédominait au niveau du sein gauche (55.88%).

La localisation au niveau du sein gauche, qui a été décrite par Diallo MS et al, ont remarqué une prédominance d'atteinte du sein gauche par cancer du sein dans 56,32% des cas (**Diallo et al., 1996**). Abadie C et al ont retrouvé que la tumeur siégeait au niveau du sein gauche dans 53,8% des cas (**Abadie et al., 2002**).

II.2 Type histologique :

Le carcinome canalaire infiltrant représentait 80% des cancers invasifs du sein dans la population d'Ouargla (78%) (**Korichi, 2016**) et de la population Marocaine (77.5%) (**El-Rhouzi, 2016**), supérieure des résultats de la population de Sidi Bel Abbes (61%), (**Hammar; 2007**), mais faible par rapport aux résultats de la population d'Oran (82,84%) (**Barouagui, 2011**), de la population de Tizi-ouzou (93%) (**Gouadfel et Badis, 2013**) et de la population Tunisienne (96,4%) (**Hsairi et al., 2009**).

Dans notre étude, le carcinome infiltrant canalaire était le type histologique le plus dominant chez les patientes avec un pourcentage de 35,92%. Ce résultat s'accorde à celui de Nouhoum Diakité (**Diakite, 2011**) qui enregistre 71,2% du CCI vue l'effectif des cas collectés.

II.3 Le grade histologique SBR :

Selon le grade histologique SBR, les tumeurs du grade II, sont les plus dominantes dans la majorité des études de la littérature, il est présent chez 57% des patientes selon

Dans notre étude les résultats sont proches de ces derniers, le grade II de SBR est représenté chez 67,64% des cas, suivi par le grade III chez 17.64% et enfin le grade I chez 2.94%.

Ces résultats sont bien corrélés avec ceux du (Maleej et al., 1999), et Safi Lutela (Lutela, 2008) qui ont noté la même prédominance.

II.4 Les métastases :

Les métastases osseuses sont les seul présenter dans notre étude, ils sont présent chez 79% des cas, absente chez 8 % et non identifiés chez 13% des patientes. Il existe peu d'études sur ces derniers.

III. Paramètre biologique :

III.1 Le taux de CA 15.3 pré-thérapeutique :

La valeur sérique du CA 15-3 est généralement corrélée au stade de la maladie cancéreuse du sein. Plus le stade est avancé, plus la concentration du CA 15-3 est élevée. (La Lande et al., 2002). Des valeurs pré thérapeutiques de CA 15-3 très élevées (cinq à dix fois la normale), peuvent suggérer un stade avancé de la maladie, voire une maladie métastatique d'emblée. (Giai, M et al., 1996)

Dans nos résultats la plupart de nous patientes qui ont était confirmer d'atteintes mammaires 44,11% avait des valeurs inférieure à la norme suivi par les 41% avec des valeurs élever et les 28% restantes était dans la norme de 25 à 30UI/ml

III.2 Variations du taux de CA 15.3 par rapport aux métastases :

L'élévation du taux plasmatique du CA 15-3 varie significativement selon la localisation métastatique. Le CA 15-3 a une sensibilité élevée dans les localisations osseuses (68 à 81 % de valeurs supérieures aux valeurs usuelles) (Blijlevens et al., 1995).

Ce résultat, présente des similitudes avec notre étude du fait que, 74,07% ont des valeurs supérieures à 30UI/ml.

III.3 Variation du taux de CA 15.3 par rapport au type histologique :

D'après les résultats de corrélation, il a été noté l'existence d'un rapport significatif entre le type histologique et l'élévation du taux du CA 15.3.

En effet, le carcinome invasif canalaire est le plus fréquent avec des valeurs du CA 15.3 supérieures à 30UI/ml, pouvant atteindre les 360UI/ml, par rapport aux autres types de carcinomes. Ces résultats sont similaires à ceux de (**Imamura et al., 2018**), que ce soit pour le taux du marqueur CA 15.3 et pour la fréquence du carcinome invasif canalaire.

III.4 Le taux de CA 15.3 avant et après traitement :

D'après d'autres études, 64,70% des patientes ont une diminution du CA 15-3 en cas de réponse thérapeutique, 25,16% ont des valeurs de CA 15-3 stables en cas de maladie stable et environ 80 % ont une élévation du CA 15-3 en présence d'une progression de la maladie. (**Antoine et al., 1994 ; Willsher et al., 1995**).

Notre étude qui a porté sur les 26 patientes ayant bénéficié du traitement contre le cancer de sein, il a été retrouvé que 65,38% des patientes avaient leur taux de CA 15.3 inférieur à 30UI/ml, 11,54% avaient un taux dans la norme (25 à 30 UI/ml) et 23,07% des patientes avaient un taux de CA 15.3 supérieur à 30UI/ml

De ce qui précède, les résultats de notre étude s'accordent avec les études citées plus haut (**Antoine et al., 1994 ; Willsher et al., 1995**).

CONCLUSION ET PRESPECTIVES

Conclusion et perspectives:

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie. Une identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir et une meilleure connaissance des mécanismes biologiques en cause, devraient faciliter la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention.

Cette étude a permis l'évaluation quantitative du dosage CA15-3 chez des patientes atteintes de cancer du sein par rapport aux métastases, type histologiques des tumeurs mammaires et les traitements appropriés. Ce paramètre représente un excellent marqueur d'évolution du cancer du sein, la variation de sa concentration est le reflet de l'efficacité ou de l'inefficacité du traitement. Mais au stade diagnostique, ce dernier est ni d'outil de dépistage, ni de diagnostic du cancer du sein. Son taux initial sert de valeur de référence individuelle.

La recherche des biomarqueurs du cancer du sein n'est encore qu'à ses débuts. Ainsi, de nombreux marqueurs d'apparition récente sont actuellement proposés pour leur propriété pronostique et leur indication thérapeutique.

Cependant, les résultats de ce modeste travail sont liés au nombre d'échantillons limités. En effet, le temps qui nous a été imparti était insuffisant pour une exploitation d'un plus grand nombre d'échantillons et du fait que le dosage du CA15-3 n'est pas demandé systématiquement lors du diagnostic. Mais, nous espérons que cette étude constituerait la base d'un travail à poursuivre et à améliorer pour une étude beaucoup plus approfondie qui pourrait faire l'objet d'un travail scientifique.

La prévention primaire du cancer du sein paraît difficile étant donné son étiologie multifactorielle. Mais un diagnostic précoce de cette maladie doit se faire par la promotion de programmes d'information et de formation des femmes (auto examen des seins). Une formation continue périodique des professionnels de santé en matière de dépistage des cancers gynécomammaires reste un pas fondamental pour l'amélioration du pronostic de ce cancer, car cela pourrait augmenter le taux de survie des patients. Il reste primordial que le dépistage clinique, radiologique (mammographie) et biologiques (dosage des marqueurs tumoraux) soit généralisé au niveau des établissements publics et privés de santé, afin de

diagnostiquer précocement ce cancer, qui dans la plupart des cas est guérissable à ce stade, cela augmentera le taux de survie des patientes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIES

References bibliographies:

Arnold MA, Goggins M. BRCA2 and predisposition to pancreatic and other cancers. *Expert Rev Mol Med* 2001; 3:1–10.

AGGOUN Chérifa .Effets de l'homocystéine sur les processus angiogéniques et l'invasion tumorale du tissu endothélial in vivo et in vitro. Université des Frères Mentouri ; Constantine ; 2014-2015.chapitre I p 16

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

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

Barouagui S Estimation de l'hétérogénéité intratumorale mammaire et facteur de risque . mémoire de magister en cancer et environnement . université d'Oran 211

Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009;9(7):463-75

Benchellal Z, Wagner A, Harchaoui Y, Hutten N. (2002). Body, Cancer du sein chez l'homme : à propos de 19 cas. *Annales de Chirurgie*, 127:619–623

Benjamin L. E., Golijanin D., Itin A., Podesh D., et al. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest*. 1999; 103(2): 159-65

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

Burstein, Harris, & Morrow, 2008; Ferlay, Bray, Pisani, & Parkin, 2004; Parkin & Bray, 2006; Parkin, Bray, Ferlay, & Pisani, 2005

Burstein, H. J., Harris, J. R., et Morrow, M. (2008). Cancer of the breast. Dans V. T. De Vita, et al., (Éds.), *Cancer Principles & Practice of Oncology*, (vol 2), (8th edition) (pp. 1606- 1654). Philadelphia, PA : Wolters Kluwer

Coussens LM., Tinkle CL., Hanahan D and Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell*. 2000; 103(3): 481-90.

Darland DC and D'Amore PA. Cell-cell interactions in vascular development. *Curr Top Dev Biol*2001; 52: 107-49

DeSantis, C., R. Siegel, et al. (2011). "Breast cancer statistics, 2011." *CA Cancer J Clin* 61(6): 409-418.

- Diakite N. Cancer du sein. Aspects cliniques et thérapeutiques dans le service de chirurgie A du CHU du point G, thèse de médecine, Bamako ; 2011 N°169
- Diallo,MS., et al. (1996).Les tumeurs du sein: épidémiologie, Clinique, anatomie pathologique et pronostic. *Medicine d’Afrique Noire*;43(5):298-301
- Djonov V., Baum O and Burri PH. Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis. *Cell Tissue Res.* 2003; 314 (1):107-17
- Donna T.G. Inside the lacting breast : the latest anatomy research. *Midwifery & Women’s Health.* 2007 : 52(6), 556-563. Anatomie du sein
- Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP, Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer : results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52 : 678-701
- El-Rhoizi Nerdjisse. prédisposition héréditaire au cancer du sein ou/au de l'ovaire 'a propos de 40 cas). thèses de doctorat en médecine. Université de Sidi Mohamed Ben Abdallah FES, 2016.
- Eva Y.H.P. Lee et William J. Muller. *Oncogenes and Tumor Suppressor Genes.* Cold Spring Harb. 2010 : 2(10), a003236.
- Even-desrumeaux k., (2012) Développement d’outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein. Thèse de Doctorat en immunologie, Faculté des sciences de Luminy. Université Aix-Marseille
- Fabienne .A et Leroux.C .Les oncogènes : vers de nouvelles approches anticancéreuses. *Le Point Vétérinaire*, Avril 2008, N°284,Page 1
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021).
- Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., et Parkin, D. M. (2004). *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.* IARC CancerBase (No. 5 version 2.0). Lyon, France : IARC Press.
- F. Brucker-Davis, Inserm U895, service d’endocrinologie et médecine de la reproduction, hôpital de l’Archet I, CHU de Nice, BP 3079, 06202 Nice cedex 03, France, P. Fénichel. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risques? 2008 Avril;36(10):969–77
- Gerhardt H and BetsholtzC. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res.* 2003; 314(1): 15-23

Gescher A, Pastorino U, Plummer SM, Manson MM. Suppression of tumour development by substances derived from the diet--mechanisms and clinical implications. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;45(1):1-12

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

Goozner, M. (2012). "Expanding Cancer Prevention and Treatment in the Developing World." *J Natl Cancer Inst.*)

Gouadfel Kahina et Badis Kheireddine. contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs 2013

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

Greulich H, Kaplan B, Mertins P et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(36):14476-81

HAMDI C. et al, *Jcancer Res ther* 2015,3(9) : 100-104

Hammar K. l'implication de l'immunohistochimie au pronostic des tumeurs mammaire et à la prise en charge thérapeutique. mémoire de magister en biologie de la cellule normale et pathologique. Université de Djillali Liabes, 2007

Hsairi M, Dridi Y, Ben Abdallah M, Boussen H, Ben Hamida A. " Estimation du nombre potentiel d'années de vie sauvées à travers l'expérience pilote de dépistage de masse du cancer du sein. *La Tunisie Médicale*.87;(2009):484-488.

Inserm. Thérapie ciblée [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Available from: <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/therapie-ciblee>

Institut National Du Cancer. Epidémiologie des cancers [Internet]. [cited 2016 Apr 26]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>

Kallioniemi, O.P., Oskala, H., Aaran, R.K., (1988). CA15-3 assay in the diagnostic and followup of breast cancer. *Br J Cancer* 58 :213-5

Kauraniemi P, Kuukasjarvi T, Sauter G, Kallioniemi A. Amplification of a 280-kilobase core region at the ERBB2 locus leads to activation of two hypothetical proteins in breast cancer. *Am J Pathol* 2003;163(5):1979-84.

Lutula S : étude épidémiologique, clinique et morphologique des tumeurs du sein au Mali : Thèse de médecine, Bamako : 2008 N°410

- Maalej, M., Frikha, H., et al. (1999). Le cancer du sein en Tunisie: Etude Clinique et épidémiologique Bulletin du Cancer; 86(3) 302-6 mammographic screening in the Florence area, Italy. Cancer cause and control; 10:313-7.
- Malkin D. p53 and the Li-Fraumeni syndrome. Biochim Biophys Acta Rev Cancer 1994 ; 1198 : 197-213.
- Marc Espié Cancers du sein: les espoirs de la recherche 15-02-2021 article peut être accéder sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein/diagnostic-cancer>
- Marshall E. Breast cancer. Dare to do less. Science 2014; 343:1454–1456
- McMurray HR, Sampson ER, Compitello G, Kinsey C, Newman L, Smith B, et al. Synergistic response to oncogenic mutations defines gene class critical to cancer phenotype. Nature. 2008; 453(7198):1112-6
- Medjdoub A. (2008). Etude des lésions histologiques et du profil d'expression de la protéine HER2 dans 47 cas de cancers mammaires. Thèse de magister en biologie moléculaire et oncogénèse à l'université d'Oran
- Moore KL, Dalley AF. Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck Supérieur; 2001. 1222 p
- Morìe J-F, Peanault-Llorca F, Apro MS, Salmon R. Le cancer du Sein [Internet]. New York: Springer; 2008 [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2>
- Namer M., Luporsi E., Gligorov J., Lokiev F., Spielmann M., Bulletin du Cancer, 2008 ; 95(9) :87180. Utilisation de déodorants / antitranspirants et risque de cancer du sein. 2016
- Narod SA, Ford D, Devilee P, et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. Am J Hum Genet 1995 ; 56 : 254-64.
- Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. MS Médecine Sci. 2005; 21(2):175–180.
- OMS | Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie [Internet]. WHO. 2019. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index1.html>
- OSBORNE, C, WILSON, P, et Debu Tripathy. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: Potential Diagnostic and Therapeutic Applications. Oncologist. 2004 : 361-77.
- Pauline Brosselin et Mounia El Yaman. Cancer et Environnement [Internet]. Available from: https://www.cancerenvironnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/Ans/Afsset/2006_Guide%20pratique%20Environnement%20et%20cancer.pdf janvier 2006,

- Parkin, D. M., et Bray, F. I. (2006). International patterns of cancer incidence and mortality. Dans D. Schottenfeld, et J. F. Fraumeni (Éds.), *Cancer epidemiology and prevention* (3rd edition) (pp. 101-138). New York, NY : Oxford University Press
- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., et Pisani, P. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55, 74-108
- PDQ Adult Treatment Editorial Board.(2002) : Breast Cancer Treatment: Patient Version, in: PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US), Bethesda (MD).
- Registre des cancers de la région du grand Casablanca .Années 2005-2006-2007, Édition 2012
- Riedinger, JM., Gauchez, AS.,(2002). Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique* ;26(1) :22-30
- Riedinger, JM.,(2010). Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et la CA15- 3 *Médecine nucléaire* ;(34) :44-51
- Rouesse J, Contesson G. *Le cancer du sein*. Paris ; Herman, édition 1985
- Staaf J, Jonsson G, Ringner M et al. High-resolution genomic and expression analyses of copy number alterations in HER2- amplified breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(3):R25
- Steen HB. The origin of oncogenic mutations: where is the primary damage? *Carcinogenesis*. 2000;21(10):1773-6.
- Union internationale contre le cancer (Manuel de prise en charge du cancer du ; à l'usage des personnels médicaux– Direction de la Prévention, Algérie, 2015
- Tahari Z, Medjdoub A, Sahraoui T, El Kebir FZ. (2009). Étude histopathologique des cancers mammaires dans l'ouest algérien : à propos de 81 cas. *J. Afr. Cancer*, 1:196-199.
- Tahari Z. (2008). Etude histo-pathologique et immuno-histochimique des cancers mammaires : A propos de 50 cas. Thèse de magister en biologie moléculaire et oncogène à l'université d'Oran.
- Terki. N et col. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. *Le fascicule de la santé* n°19- Avril 2015.
- Visvader, J.E., and Lindeman, G.J. (2008). Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat. Rev. Cancer* 8, 755–768
- Vargo-Gogola T, Rosen JM. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(9):659-72

Welsh PL, Owens KN, King MC. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. Trends Genet TIG 2000; 16:69–74.

Wild. C Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) « Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde ». Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr/>, 54. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, R

Wild. C Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) « Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde ». Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr/>

Annexes

Annexe I :

Annexe 1 : Classification T N M

T-Tumeur Primitive
TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0 : Pas de signe de tumeur primitive
Tis : Carcinome in situ
<ul style="list-style-type: none"> o Tis (DCIS) : Cancer intra-canalair in situ o Tis (LCIS) : Cancer lobulaire in situ o Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans carcinome in situ (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuses, bien que la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
T1 : Tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension
<ul style="list-style-type: none"> o T1mi : Micro-invasion < 0,1 cm dans sa plus grande dimension o T1a : Tumeur > 0,1 cm et < 0,5 cm dans sa plus grande dimension o T1b : Tumeur > 0,5cm et < 1 cm dans sa plus grande dimension o T1c : Tumeur > 1 cm et < 2cm dans sa plus grande dimension
T2 : Tumeur >2cm et < 5 cm dans sa plus grande dimension
T3 : Tumeur > 5cm dans sa plus grande dimension
T4 : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés)
<ul style="list-style-type: none"> o T4a : Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue) o T4b : Œdème cutané ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein. o T4c : à la fois 4a et 4b o T4d : Carcinome inflammatoire
N- Adénopathies régionales
NX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0 : Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional
N1 : Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2 : Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
<ul style="list-style-type: none"> o N2a : Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures o N2b : Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes et en l'absence de métastase ganglionnaires axillaire cliniquement décelable.
N3 : Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase ganglionnaire axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente. Ou métastases ganglionnaires sus-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne.

M-Métastases à distance

MX : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : Absence de métastases à distances

M1 : Présence de métastase(s) à distance

Annexe 2 : Classification par stade :

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T0, T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Annexe 3 : Classification histopathologiques :

pN- Adénopathies régionales
pNX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
pN0 : pas d'envahissement des ganglions régionaux
pN1 : Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes.
o pN1mi : Micrométastases (de plus de 0,2mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension).
o pN1a : Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
o pN1b : Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes.
o pN1c : Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse des ganglions sentinelle mais non cliniquement apparentes.
pN2 : Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux ou ganglions internes homolatéraux cliniquement apparents en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire.
o pN2a : métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm.
o pN2b : Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires.
pN3 : Métastases dans une des situations suivantes :
o pN3a : Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires
o pN3b : Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent.
o pN3c : Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérales.

Annexe 4 : Classification histologique

Tumeurs épithéliales malignes
Carcinomes non infiltrants (<i>in situ</i>) Carcinome intracanaire sans autre indication (SAI) Carcinome lobulaire <i>in situ</i> Carcinomes infiltrants Carcinome canalaire infiltrant de forme commune Carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanaire prédominante Carcinome lobulaire infiltrant Autres carcinomes : mucineux (colloïde), médullaire, papillaire, tubuleux, adénoïde kystique, sécrétant (juvénile), apocrine, métaplasiques, riche en glycogène, à cellules en bague à chatons, à cellules riches en lipides, à différenciation neuro-endocrine, maladie de Paget du mamelon.
Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives
Sarcome phyllode Carcinosarcome
Autres Tumeurs malignes
Mélanome Angiosarcome Autres sarcomes (<i>sans autre indication</i>) Lymphomes
Métastases intramammaires

Annexe II : Matériel et Méthodes

Questionnaires :

Hôpital Général Spécialisé En Lutte Contre Le Cancer, Zaire 8199
Société de Laboratoire (SOLA)

Fiche de renseignement pour le dosage des marqueurs tumoraux

Date : _____

Nom et prénom : _____ Sexe : _____ N de téléphone : _____
 Age : _____ Sexe : _____ T. mail : _____

Service : _____ Hospitalisé : _____ Traitement ambulatoire : _____ Hôpital de nuit : _____
 Etat civil : Célibataire Marié Mariage consanguin Nombre d'enfant : _____
 Lieu de résidence : _____ Origine : _____ Profession : _____

Hygiène de vie : Tabagique Alcoolique Sporadique Habitudes alimentaires : _____

Antécédents personnels :

- Maladie(s) chronique(s) sous-jacente(s) : _____
- Causes exogènes : Diabète Respiratoire Digestif Autres : _____
- Traitements avant la pathologie néoplasique : _____
- Infections antérieures : _____

Situations physiologiques particulières :

Grossesse : Allaitement Ménopausé Age de début de grossesse : _____
 Prise de contraceptifs : _____ Age des premières menstruations : _____

Antécédents familiaux :

- Pathologie néoplasique (4-4-4) : _____
- Autres maladies : _____

Diagnostic posé ou suspecté :

- Type de néoplasme : _____
- Age de début de symptômes : _____
- Stade : _____ Métastase : _____

Traitement de la pathologie néoplasique :

Chimiothérapie : Préciser : _____ Durée de traitement : _____
 Chirurgie : Préciser : _____ Durée de traitement : _____
 Radiothérapie : Préciser : _____ Durée de traitement : _____
 Autres : _____

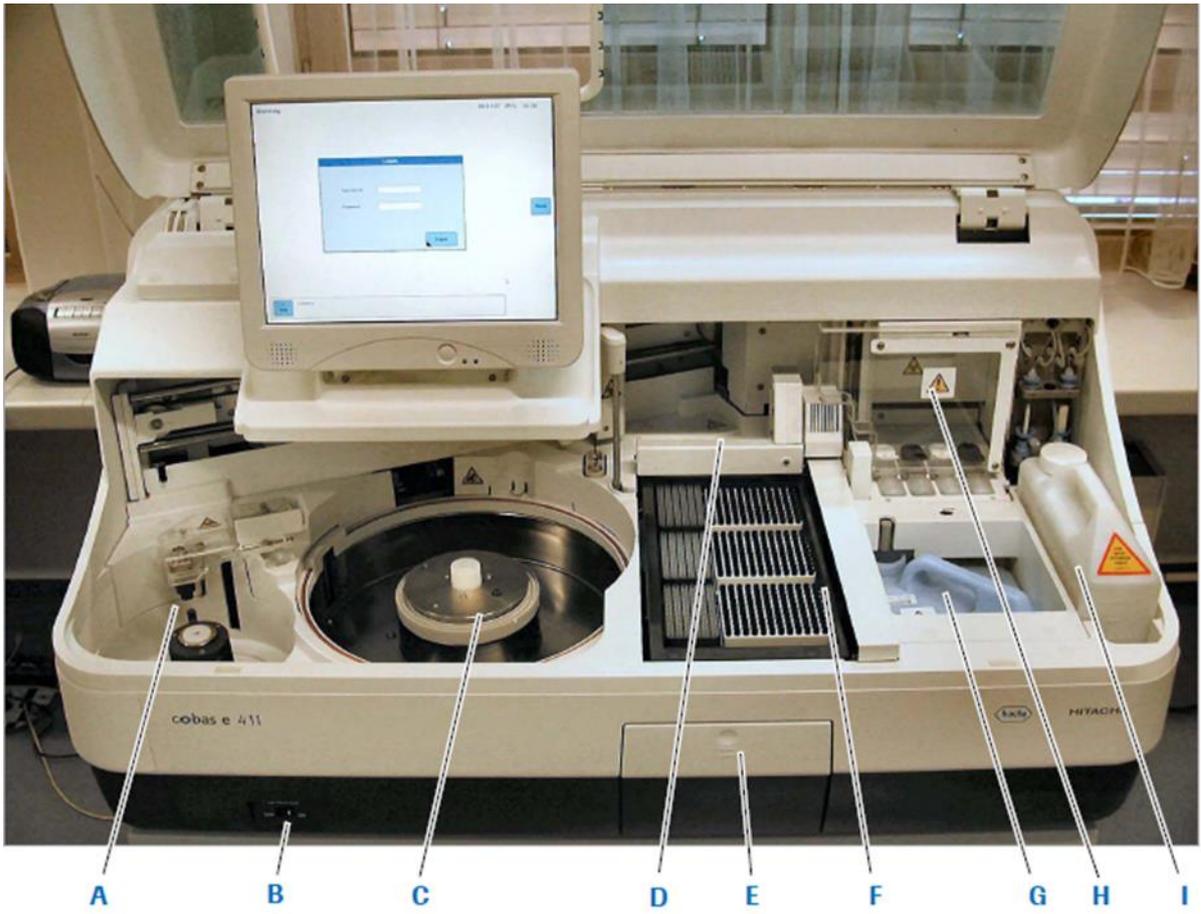
Paramètre à doser :

Dans le cadre de : _____

Automate :

Vue générale de l'analyseur :

Le **cobas e 411 analyzer** existe sous la forme d'une version rack ou d'une version disque. Les deux systèmes sont des équipements autonomes. La différence entre les deux systèmes se situe au niveau de la zone échantillon



A Zone échantillon

B Interrupteur de mise sous tension

C Zone Réactifs

D Zone d'incubation

E Zone des déchets solides

F Zone des consommables

G Conteneur de déchets liquides

H Zone de mesure

I Réservoir d'eau du système

Configuration de l'écran :

The screenshot displays a 'Supervision du système' interface. At the top, the status bar shows 'Host E En attente', 'bmserv', '2015/09/10 (mar.)', and '16:27'. Below this is a navigation bar with buttons: 'Maintenance', 'Effacement des résultats', 'Liste de charg. Réactifs', 'Liste de charg. Calib/CQ', 'Téléchargement', and 'Suivi échantillons'. The main area contains a table of test results, a central gauge, and various status indicators. A legend at the bottom of the main area defines symbols for 'Actif', 'En attente', 'Valido', 'OC', 'Avertissement', 'Zéro tests, utilises', 'Requis', 'Requis', 'Intervenir', 'Échec', 'Violation', 'Périmé', and 'Possibi.'. A bottom navigation bar includes buttons for 'Visualiser impression', 'Températures', 'Alarmes', 'Lecture réactifs', 'Routines', 'Réactifs', 'Calibration', 'CQ', and 'Maint'Prog. On the right side, a vertical control panel contains buttons: 'Arrêt', 'Sécurité Arrêt Syst.', 'Arrêt Echant.', 'Mode Stat', 'Alarmes', 'Edition', 'Start', 'Imp. écran', and 'Retirer USB'. Annotations A, B, C, and D point to specific elements: A points to the status bar, B to the '7 Aide' button, C to the bottom navigation bar, and D to the right-side control panel.

A Ligne d'état

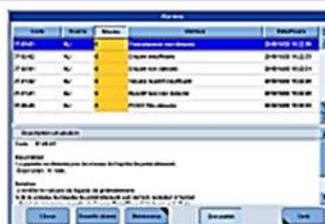
C Ligne de conseil avec aucun message affiché

B Aide en ligne

D Touches générales

Guide de démarrage rapide :

Étape		Action de l'utilisateur
1 Réalisez l'inspection préalable au démarrage		<p>Vérifiez les éléments suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les surfaces de l'analyseur sont propres. 2. Les pipettes sont propres et non endommagées. 3. Le tuyau de la pinch valve n'est pas usé ou endommagé. 4. Les seringues et les tubes du système de pipetage sont exempts de bulles. 5. Aucun déchet n'est présent au niveau de l'analyseur.
2 Mettez le système sous tension		<p>Mettez les éléments suivants sous tension :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'imprimante. 2. L'analyseur. 3. L'échantillonneur de racks, si le système possède une version rack.
3 Saisissez vos éléments de connexion.		
4 Ouvrez les couvercles des fiocons de ProCell et de CleanCell		

Étape		Action de l'utilisateur
5 Contrôlez les alarmes système et procédez au dépannage le cas échéant		<ol style="list-style-type: none"> 1. Sélectionnez la touche générale Alarmes. 2. Pour visualiser la description de l'alarme, sélectionnez l'alarme. 3. Effectuez les étapes de dépannage figurant sur le panneau Description et solution.
6 Effacez quotidiennement les résultats échantillon		<ol style="list-style-type: none"> 1. Au niveau de la fenêtre Supervision du système, appuyez sur la touche Effacement des résultats. 2. Sélectionnez la touche Effacer. 3. Appuyez sur la touche OK.
7 Imprimez une liste de chargement des réactifs		<ol style="list-style-type: none"> 1. Au niveau de la fenêtre Supervision du système, appuyez sur la touche Liste de charg. Réactifs. 2. Appuyez sur la touche OK.

- 8 Remplacez les packs de réactif requis



1. Retirez le couvercle du rotor réactif.
2. Fermez les couvercles du pack de réactif.
3. Retirez les anciens packs de réactif.
4. Chargez les nouveaux packs de réactif.
5. Ouvrez les couvercles des packs de réactif.
6. Remettez en place le couvercle du rotor réactif.
7. Depuis la fenêtre **Supervision du système**, réalisez une lecture du réactif.

- 9 Le cas échéant, remplacez des réactifs du système



1. Ouvrez l'écran du sipper.
2. Fermez les couvercles de tous les flacons de ProCell et de CleanCell.
3. Si les flacons du set 2 contiennent du réactif, déplacez-les vers la position du set 1.
4. Si les flacons du set 2 ne contiennent pas de réactif, remplacez les flacons du set 1 par un nouveau réactif système.
5. Remplacez les flacons du set 2 par un nouveau réactif système.
6. Ouvrez les couvercles de tous les flacons de ProCell et de CleanCell.
7. Fermez l'écran du sipper.
8. Attendez 15 minutes de façon à ce que les réactifs du système puissent atteindre la bonne température.
9. Le cas échéant, mettez le N° de lot du ProCell à jour. Sélectionnez **Réactifs > N° lot ProCell** puis saisissez les nouveaux numéros de lot.

Étape

Action de l'utilisateur

- 10 Le cas échéant, remplacez les portoirs de cuvettes et d'embouts



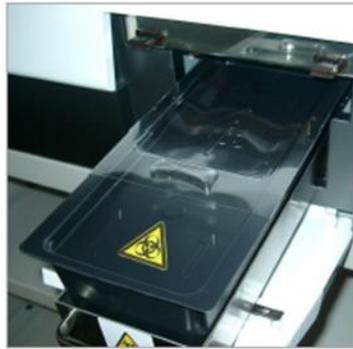
1. Soulevez les portoirs que vous devez changer.
2. Insérez les portoirs pleins.

- 11 Remplissez d'eau distillée et de SysWash le réservoir d'eau du système



1. Sortez le réservoir d'eau du système de l'analyseur.
2. Videz le réservoir d'eau du système et rincez-le.
3. Remplissez le réservoir d'eau déionisée.
4. Ajoutez 35 mL de SysWash dans l'eau déionisée.
5. Remettez le réservoir d'eau du système au niveau de l'analyseur.

12 Le cas échéant, videz le compartiment à déchets solides



1. Ouvrez la porte du compartiment à déchets solides.
2. Sortez le compartiment sur la surface de travail en le faisant glisser.
3. Retirez et jetez le Clean-Liner.
4. Placez un nouveau Clean-Liner dans le compartiment à déchets solides. Veillez à ce que le côté ouvert du Clean-Liner soit positionné à l'arrière du compartiment à déchets solides.
5. Remettez le compartiment en place.
6. Fermez la porte du compartiment.

13 Réalisez une validation de la calibration et du CQ



1. Pour vérifier si une calibration ou un CQ sont demandés par le système, sélectionnez la touche **Liste de charg. Calib/CQ**.
2. Vérifiez si la calibration doit être renouvelée pour chaque pack de réactif.
3. Le cas échéant, préparez le matériel du calibrateur et du contrôle.
4. Insérez les calibrateurs ou les contrôles dans le disque ou dans le rack. Utilisez les codes-barres ou attribuez manuellement les positions.
5. Pour mesurer les calibrateurs, sélectionnez la touche générale **Début** et lancez l'analyse. Lorsque l'échantillonnage est terminé, retirez les calibrateurs et mettez-les au réfrigérateur.
6. Réalisez un CQ.
7. Pour valider les résultats de calibration et de contrôle, sélectionnez **Calibration > Statut** et assurez-vous qu'il n'y a aucun échec de calibrations. En cas d'échec de calibrations, recalibrez le cas échéant.

14 Programmez les échantillons de patient



Si l'échantillon ne possède pas de code-barres, programmez les informations.

1. Au niveau de la fenêtre **Supervision du système**, sélectionnez **Routine > Sélection Tests**.
2. Vérifiez que la touche **Routine** est bien sélectionnée.
3. Imprimez au besoin un rapport de liste de travail.
4. Programmez les tests au niveau du rapport de liste de travail ou de la liste du laboratoire.

15 Chargez les échantillons patient



1. Diluez les échantillons, le cas échéant.
2. Imprimez les codes-barres et fixez-les aux tubes, le cas échéant.
3. Faites glisser les tubes dans les racks ou les disques.
4. Assurez-vous que tous les codes-barres puissent être lus.
5. Chargez les racks ou le disque échantillon sur l'analyseur.

16 Démarrez la routine



1. Sélectionnez la touche générale **Début**.
2. Vérifiez les paramètres de la boîte de dialogue **Démarrage**.
3. Dans la boîte de dialogue **Démarrage**, appuyez sur la touche **Début**.

17 Terminez l'analyse



1. Retirez les échantillons de l'analyseur.
2. Conservez ou éliminez les échantillons selon le protocole en vigueur au niveau du laboratoire.

18 Évaluez les résultats



- Visualisez les résultats
1. Visualisez les résultats selon le protocole en vigueur au niveau du laboratoire.
- Imprimez les rapports
1. Au niveau de la fenêtre **Supervision du système**, sélectionnez **Routine > Visu Résultats**.
 2. Sélectionnez un échantillon dans la colonne **N° É..**
 3. Au niveau de la fenêtre **Visu Résultats**, sélectionnez les résultats d'échantillon à imprimer.
 4. Au niveau de la fenêtre **Supervision du système**, sélectionnez **Édition > Routine**.
 5. Dans la colonne **Fonctions de routine**, sélectionnez l'option **Rapport Résultat**.
 6. Au niveau de la zone **Format impression**, choisissez de visualiser les résultats sur le moniteur ou d'imprimer le rapport.
 7. Sélectionnez la touche **Édition**.

19 À la fin de la journée ou de votre journée, mettez l'analyseur hors tension ou en veille



- Mettez l'analyseur hors tension
1. Sélectionnez la touche générale **Sécurité Arrêt Syst.**
 2. Sélectionnez la touche **Arrêt**.
 3. Appuyez sur la touche **OK**.

Mettez l'analyseur en veille

 1. Mettez l'interrupteur  sur OFF.
 2. L'analyseur entre en mode Veille.



Fermez les réactifs système de façon à éviter toute évaporation

1. Ouvrir l'écran du sipper.
2. Dégagez le bras de la pipette d'aspiration.
3. Fermez les couvercles des flacons de ProCell et de CleanCell.
4. Fermez l'écran du sipper.

Nettoyer la pipette E/R

1. Déplacez la pipette E/R et mettez-la dans une position accessible.
2. Essuyez l'extérieur de la pipette à l'aide d'un chiffon qui ne peluche pas.

Vérifiez qu'il n'y ait pas de condensation au niveau de l'analyseur

1. Ouvrez le couvercle du rotor réactif et retirez le rotor réactif.
2. Examinez et séchez le compartiment du rotor réactif.
3. Examinez et séchez les composants du réactif du système.
4. Remettez le rotor réactif dans le compartiment puis remettez en place le couvercle du rotor réactif.

Nettoyez le circuit d'évacuation directe

1. À l'aide d'une seringue, introduisez 100 mL d'eau déionisée au niveau de l'arrivée du réservoir.
2. Vérifiez que l'eau s'écoule librement à travers le tube d'évacuation. Si l'eau ne s'écoule pas librement, examinez le tube d'évacuation.
 - Si le tube d'évacuation est pincé ou mal positionné, remettez-le en place.

Vue d'ensemble des réactifs

Le **cobas e 411 analyzer** utilise les deux types de réactifs présentés ci-dessous.

- Packs de réactif
- Réactifs système

Packs de réactif

Les packs de réactif comportent les réactifs et les diluants permettant de réaliser des tests.

Chaque test présente un pack ou des packs de réactif spécifique(s). Un pack de réactif comporte entre un et trois conteneurs de réactif.

L'étiquette de chaque pack de réactif présente le numéro de lot et la date de péremption du pack. Le système identifie les packs de réactif par le code-barres situé sur l'étiquette.

Vous chargez les packs de réactif au niveau du rotor réactif et suivez le statut des réactifs au niveau de la fenêtre **Supervision du système**.



Réactifs système

Les réactifs système ne sont pas spécifiques aux tests. Les deux réactifs système sont le ProCell et le CleanCell.

- Le ProCell transporte le mélange réactionnel vers la cellule de mesure et permet de mettre en oeuvre la technologie de détection d'ECL
- Le CleanCell conditionne les électrodes et rince la cellule de mesure et les tubes entre les mesures

Les réactifs système sont chargés sur la droite de l'analyseur, derrière l'écran du sipper et le statut des réactifs est suivi au niveau de la fenêtre **Supervision du système**.



Annexe III : Resultats

Corrélation du taux de CA 15.3 par rapport au type histologique

p-values (Pearson) :		
VARIABLES	Valeurs augmenté de Ca 15.3	Valeurs diminué de CA 15.3
Valeurs augmenté de Ca 15.3	0	<0,0001
Valeurs diminué de CA 15.3	<0,0001	0

Statistiques descriptives :							
VARIABLE	Observations	Obs. avec données manquantes	Obs. sans données manquantes	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Valeurs augmenté de Ca 15.3	3	0	3	11,000	12,000	11,500	0,500
Valeurs diminué de CA 15.3	3	0	3	0,000	9,000	4,500	4,500