

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère De L'enseignement Supérieure Et De La Recherche Scientifique

Université Salah Bounider Constantine 3

Faculté De Médecine

Département De Pharmacie



Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention Du Diplôme De Docteur En

Pharmacie

Thème :

PROFIL BIOCHIMIQUE DES MARQUEURS TUMORAUX

CA 15-3 ET ACE DANS LE CANCER DU SEIN

Présenté par :

MOSBAH Ahlem

LAMRI Aicha

Encadré par :

Pr. SIFI Karima

Membre de jury :

Dr. ZEKRI Salima

Dr. MECHERI Imen

Année Universitaire :

2019/2020

Table des matières

Liste des abréviations	i
Liste des figures	v
Liste des tableaux	viii
Introduction	1

Partie Bibliographique

CHAPITRE 1 : CANCER DU SEIN

I. Glande mammaire.....	2
I.1. Anatomie de la glande mammaire.....	2
I.2. Histologie de la glande mammaire	3
I.3. Physiologie de la glande mammaire.....	4
II. Cancer du sein.....	5
II.1. Cancer du sein à travers l’histoire.....	5
II.1.1. Historique du mot cancer.....	5
II.1.2. Évolution de l’Antiquité au Temps moderne.....	5
II.2. Épidémiologie : incidence et mortalité.....	6
II.2.1. Dans le monde.....	6
II.2.2. En Algérie.....	6
II.2.3. Cas particulier de la femme jeune en âge de procréer.....	6
II.3. Oncogenèse du cancer du sein.....	7
II.4. Facteurs de risque du cancer du sein.....	8
II.4.1. Facteurs hormonaux.....	8

II.4.1.1. Facteurs hormonaux endogènes :	8
II.4.1.2. Facteurs hormonaux exogènes	9
II.4.2. Facteurs génétiques	10
II.4.3. Facteurs environnementaux	10
II.4.4. Facteurs sanitaires	11
II.4.5. Facteurs sociodémographiques	12
II.5. Classification du cancer du sein	13
II.5.1. Classification histologique	14
II.5.2. Classification par grade SBR	18
II.5.3. Classification moléculaire	19
II.5.4. Classification clinique	20
II.6. Circonstances découverte du cancer du sein	23
II.6.1. Dépistage du cancer du sein	23
II.6.2. Symptomatologie mammaire	24
II.6.3. Diagnostic de cancer du sein	25
III. Traitement du cancer du sein	27
III.1. Chirurgie	28
III.2. Radiothérapie	28
III.3. Chimiothérapie	28
III.4. Hormonothérapie	29
III.5. Thérapies ciblées	29
IV. Suivi des patientes	30
IV.1. Objectifs du suivi	30

IV.2. Interrogatoire et examen clinique	30
IV.3. Examens paracliniques.....	30
IV.4. Durée de la surveillance.....	31

CHAPITRE 2 : MARQUERS TUMORAUX SERIQUES

V. Marqueurs tumoraux sériques	32
V.1. Concept de marqueurs tumoraux sériques.....	32
V.2. Historique.....	32
V.3. Limites constitutionnelles des marqueurs tumoraux actuels.....	33
V.4. Classification.....	34
V.5. Marqueurs des tumeurs gynécologiques	35
V.6. Caractéristique des marqueurs tumoraux sériques.....	35
V.7. Place des marqueurs tumoraux dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein.....	36
V.8. Recommandations pour l'utilisation des marqueurs tumoraux sériques.....	38
V.8.1. Validation technique.....	39
V.8.2. Influence du seuil sur les performances diagnostiques d'un marqueur.....	41
V.9. Marqueur tumoral CA15-3.....	42
V.9.1. Définition.....	42
V.9.2. Structure biochimique et fonctions.....	42
V.9.3. Seuil et T1/2 biologique.....	43
V.9.4. Spécificité.....	44
V.9.5. Variations physiologiques	44
V.9.6. Variations pathologiques.....	44

V.9.6.1. Variations dans les maladies bénignes.....	44
V.9.6.2. Variation dans les cancers.....	44
V.9.6.2.1. Cancers non mammaires	44
V.9.6.2.2. Cancers mammaires.....	44
V.9.6.2.2.1. Concentration sérique de CA 15-3 au cours des cancers du sein.....	45
V.9.7. Le dosage du CA 15-3	46
V.10. Autres marqueurs associés au dosage du CA 15-3.....	47
V.10.1. ACE.....	47
V.10.1.1. Définition.....	47
V.10.1.2 Structure biochimique, normes et fonctions.....	47
V.10.1.3. Valeurs seuil et variabilité de l'ACE.....	48
V.10.1.4. Sensibilité.....	48
V.10.1.5. Spécificité.....	48
V.10.1.6. Complémentarité avec le CA 15-3.....	48

CHAPITRE 3 : CA 15.3 ET LE CANCER DU SEIN

VI. CA 15-3 et cancer du sein	50
VI.1. Place du CA 15-3 dans le dépistage des cancers du sein.....	50
VI.2. Place du CA 15-3 dans le diagnostic du cancer du sein	50
VI.3. Intérêt de la concentration initiale du CA 15-3.....	51
VI.4. Place de CA15-3 dans le bilan d'extension de cancer du sein.....	51
VI.5. Place du CA 15-3 dans le suivi biologique du traitement initial d'une tumeur primitive.....	52
VI.5.1. Place du CA 15-3 dans le suivi thérapeutique	52

VI.5.2. Place du CA 15-3 dans le suivi thérapeutique d'une tumeur primitive (maladie localisée).....	52
VI.6. Place du CA 15-3 dans le diagnostic des récurrences.....	53
VI.6.1. Récurrences locorégionales.....	53
VI.6.2. Récurrences métastatiques.....	54
VI.7. Intérêt du diagnostic et du traitement précoce des métastases.....	55
VI.8. Place du CA 15-3 dans le suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase.....	56
VI.8.1. Suivi thérapeutique d'une rechute.....	56
VI.8.2. Suivi thérapeutique d'une métastase.....	56

Partie pratique

VII. Patients et méthodes.....	58
VII.1. Patients.....	58
VII.1.1. Recrutement des patients.....	58
VII.1.1.1. Critères d'inclusion.....	58
VII.1.1.2. Critères d'exclusion.....	58
VII.1.2. Prélèvements biologiques.....	58
VII.2. Méthodes.....	59
VII.2.1. Dosage du CA 15-3.....	59
VII.2.2. Dosage de l'ACE.....	61
VII.3. Analyse statistique.....	62
VIII. Résultats.....	63
VIII.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude.....	63
VIII.1.1. Sexe.....	63

VIII.1.2. Age des patients.....	63
VIII.1.2.1. Répartition par tranche d'âge des patients.....	63
VIII.1.3 Age du mariage.....	64
VIII.1.4. Répartition des patients selon l'âge de la puberté.....	65
V.1.5. Répartition des patients selon la région de provenance.....	65
VIII.1.6. Situation familiale.....	66
II.1.7. Motif de consultation.....	66
VIII.1.8. Répartition des patients selon l'examen de diagnostic.....	68
VIII.1.9 Résultats anatomopathologique.....	68
VIII.1.9.1. Sein atteint.....	68
VIII.1.9.2. Résultats anatomopathologiques.....	69
VIII.1.10- Antécédents familiaux.....	69
VIII.1.11 Antécédents personnels de cancer.....	70
VIII.1.12. Situation hormonale.....	70
VIII.1.12.1. Nombre d'enfant.....	70
VIII.1.12.2. Statut hormonal.....	71
VIII.1.12.3. Contraception orale et la durée de la consommation.....	71
VIII.1.12.3.1 Prise de contraceptifs oraux.....	71
VIII.1.12.3.2. Durée de prise des contraceptifs.....	71
V.1.12.4. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause THS.....	72
VIII.2. Paramètres biologiques.....	72
VIII.2.1. Dosage du CA 15-3.....	72
VIII.2.1.1. Taux plasmatique du marqueur tumoral CA15-3.....	72

VIII.2.1.1. Taux plasmatique du marqueur biologique CA 15-3 au moment du diagnostic.....	73
VIII.2.1.3. Variation du taux de CA 15-3 selon l'âge de la procréation	74
VIII.2.2. Dosage de l'ACE.....	75
VIII.3. Traitement.....	75
IX. Discussion.....	77
IX.1. Eudes des caractéristiques épidémiologiques de la population.....	77
IX.1.1. Sexe.....	77
IX.1.2. Age.....	77
IX.1.3. Age du mariage.....	78
IX.1.4. Age de la puberté.....	78
IX.1.5. Région de provenance.....	78
IX.1.6. Situation familiale.....	78
IX.1.7. Motif de consultation.....	79
IX.1.8.2. Analyse anatomopathologiques.....	79
IX.1.8.1. Sein atteint.....	79
VI.1.8.2. Analyse du résultats anatomopathologiques.....	79
IX.1.9. Antécédents familiaux.....	80
IX.1.10. Antécédents personnels.....	80
IX.1.11. Situation hormonale.....	80
IX.1.11.1. Nombre d'enfant.....	80
IX.1.11.2. Statut hormonal.....	80

IX.1.11.3. Prise du contraceptif oral.....	81
IX.2. Étude des paramètres biologiques.....	81
IX.2.1. CA 15-3.....	81
IX.2.1.1. Relation entre le CA 15-3 et le cancer du sein.....	81
IX.2.2. ACE.....	82
IX.3. Le traitement de cancer du sein et le taux plasmatique du CA 15-3	
(Étude cas par cas).....	82
Conclusion.....	85
Références bibliographiques.....	86
Annexes.....	103
Résumé en anglais	
Ressemé en arabe	
Résumé en français	

Abstract

Despite the recommendations of learned societies of clinical biology, CA 15-3 and carcinoembryonic antigen (CEA) are the tumor markers most used in the management of breast cancer.

The objectives of our study were to : - Evaluate the serum CA 15-3 and ACE in subjects with breast cancer; - Examine the relationship between the plasma levels of CA 15-3 and ACE whatever the stage of the disease.

Our study involved 37 women and a man aged 29 to 76 years treated for breast cancer. A systematic assay of CA 15-3 and ACE was performed for all patients by solid phase enzyme immune-chemiluminescence in IMMULITE 2000 XPi.

The average age of our patients was 51 years old. Fifty-one percent (51%) of the patients were postmenopausal. Fifty percent percent (50%) of the cases had a family history of breast cancer. In our series, the right breast is the most affected with a frequency of 28% followed by the left breast (25%), then that of the tow senses (7%). The most common histological type was CCI, accounting for 10 percent of cases. There was a correlation between breast cancer and the CA 15-3 markers and ACE regardless of the stage of the disease.

Of all the cases recorded, the CA 15-3. Was increased in 24 cases or 60% of the total. CA 15-3 levels below 25 UI/ml were the most represented with a frequency of 40%. Followed by between 25 U/ml to 50 U/ml (30%) then frequencies of 10.15% and 5% for levels between 50 and greater than 100 U/ ml respectively. There was a correlation between breast cancer and the CA 15-3 marker regardless ef the stage of the disease.

ACE levels in most patient were normal. Varying from 0.5 ng/ml to 2.5 ng/ml in 44% of cases followed by a level between 2.5 ng/ml to 4.5 ng/ml in 29% of the following cases. Our results are in agreement with the data in the literature.

Even if the initial dosage of circulating markers is not currently recommended, determining their value before any treatment would provide a basis for comparison in the event of subsequent elevation.

Key words: Breast cancer, CA 15-3, ACE

Laboratory of Biochemistry and Molecular Genetics of the Faculty of Medecine,
University Salah Boubnider Constantine 3.

ملخص

على الرغم من توصيات المجتمعات العلمية في علم الاحياء الاكلينيكي. فان مستضد الكربوهدرات 3-15 و المستضد السرطاني الجيني هما اكثر علامات الاورام استخداما في ادارة سرطان الثدي.

كانت اهداف دراستنا هي (- تقييم مصل مستضد الكربوهدرات 3-15 و مصل المستضد السرطاني الجيني في الاشخاص الصابين بسرطان الثدي. - للتحقق من العلاقة بين مستويات البلازما لمستضد الكربوهدرات 3-15 و المستضد السرطاني الجيني بغض النظر عن مرحلة الاصابة بسرطان الثدي).

تضمنت دراستنا 37 امرأة و رجل تتراوح اعمارهم بين 29 و 76 عاما يعالجون من سرطان الثدي. تم اجراء اختبار منهجي لمستضد الكربوهدرات 3-15 و للمستضد السرطاني الجيني. تم اجراؤه لجميع المرضى عن طريق التلألؤ المناعي الانزيمي في

IMMULITE 2000 XPi.

كان متوسط عمر مرضانا 51 عاما. كان 51 بالمئة من المرضى في سن اليأس. خمسون بالمائة من الحالات لديها تاريخ عائلي للاصابة بسرطان الثدي. في سلسلتنا يكون الثدي الايمن هو الاكثر اصابة بنسبة 28 بالمائة. يليه الثدي الايسر ب 25 بالمائة. ثم كلا الثديين بنسبة 7 بالمائة. كان النوع النسيجي الاكثر شيوعا هو CCI من بين جميع الحالات المسجلة تمت زيادة مستضد الكربوهدرات 3-15 في 24 حالة. اي 60 بالمائة من الاجمالي.

كانت مستويات مستضد الكربوهدرات 3-15 اقل من 25 وحدة دولية /مل هي الاكثر تمثيلا بتردد 40 بالمائة. تليها مستويات بين 25 وحدة دولية/مل الى 50 وحدة دولية /مل على التوالي. كان هناك ارتباط بين سرطان الثدي و المستضد الكاربوهدراتي 3-15 بغض النظر عن مرحلة المرض.

كانت مستويات المستضد السرطاني الجيني في معظم المرضى طبيعية. حيث تراوحت بين 0.5 نانوغرام/مل الى 2.5 نانوغرام/مل في 44 بالمائة من الحالات متبوعة بمستوى يتراوح بين 2.5 نانوغرام/مل الى 4.5 نانوغرام/مل في 29 بالمائة من الحالات التالية. نتائجا تتفق مع البيانات الموجودة في الادبيات.

حتى اذا كانت الجرعة الاولية للعلامات المتداولة غير موصى بها حاليا . فان تحديد قيمتها قبل اي علاج سيوفر اساسا للمقارنة في حالة الارتفاع الاحق.

الكلمات المفتاحية : سرطان الثدي. مسيذد الكربوهدرات 3-15. المستضد السرطاني الجيني.

مخبر البيوكيمياء و علم الوراثة الجزيئية لكلية الطب

جامعة صالح بونيدر- قسنطينة 3

Résumé :

En dépit des recommandations des sociétés savantes de biologie clinique, le CA15-3 et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) sont les marqueurs tumoraux plus utilisés au cours de la prise en charge d'un cancer du sein.

Les objectifs de notre étude étaient d' :- Évaluer au niveau sérique les CA15-3 et ACE chez des sujets présentant un cancer du sein ; -Rechercher la relation entre les taux plasmatiques du CA15-3 et de l'ACE quelque-soit le stade de la maladie.

Notre étude a porté sur 37 femmes et un homme âgés de 29 ans à 76 ans traités pour un cancer du sein. Un dosage systématique du CA15-3 et de l'ACE a été réalisé pour tous les malades par immuno-chimiluminescence enzymatique en phase solide dans l'IMMULITE 2000 XPi.

L'âge moyen de nos patientes était de 51 ans. Cinquante-un pourcent (51%) des patientes étaient ménopausées. Cinquante pourcent (50%) des cas avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Dans notre série, le sein droit est le plus atteint avec une fréquence de 28% suivi par le sein gauche (25%), puis celle des deux seins (7%). Le type histologique le plus fréquent était le CCI.

Sur l'ensemble des cas enregistrés, le CA15-3 était augmenté chez 24 cas soit 60% du total. Les taux de CA15-3 inférieurs à 25 UI/ml étaient les plus représentés avec une fréquence de 40 %, suivi des taux compris entre 25 U/ml à 50 U/ml (30%) puis des fréquences de 10, 15 % et 5% pour des taux compris entre 50 et supérieur à 100 U/ml respectivement. Il y avait de corrélation entre le cancer du sein et le marqueur CA15-3 quel que soit le stade de la maladie.

Les taux de l'ACE chez la plupart des malades étaient normaux, variant de 0.5 ng/ml à 2.5 ng/ml dans 44% des cas suivi d'un taux compris entre 2.5 ng/ml à 4.5 ng/ml dans 29% des cas suivants. Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature.

Même si le dosage initial des marqueurs circulants n'est actuellement pas recommandé, la détermination de leur valeur avant tout traitement permettrait de disposer d'un élément de comparaison en cas d'élévation ultérieure.

Mots clés : Cancer du sein, CA15-3, ACE.

**Laboratoire de biochimie et de génétique moléculaire de la faculté de médecine
université Salah Boubnider Constantine 3**