

ANNEE 2004

N°44

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Bénédicte JEAN

Présentée et soutenue publiquement le lundi 21 juin 2004

**INTÉRÊT DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE
CANCER DU SEIN**

Président : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie

Membres du Jury : Mme Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférences de Biochimie
Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
Mme Sylvie BARBEAU, Pharmacien Oncologue

**INTÉRÊT DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE
CANCER DU SEIN**

REMERCIEMENTS

Je voudrais exprimer ma reconnaissance :

- à Madame Edith Bigot-Corbel pour avoir été lectrice attentive de ce travail mais aussi pour son regard et ses conseils avisés au cours de sa réalisation. Je la remercie de m'avoir fait bénéficier de ses compétences ;
- à Monsieur Jean-Marie Bard d'avoir accepté d'être Président de ce jury ;
- à Madame Nicole Grimaud et Madame Sylvie Barbeau pour leur présence.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES MATIÈRES	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	12
I.GENERALITES SUR LES MARQUEURS TUMORAUX	13
<i>A.DEFINITION</i>	13
<i>B.CARACTERISTIQUES D'UN MARQUEUR IDEAL</i>	15
<i>C.CLASSIFICATION DES MARQUEURS TUMORAUX</i>	16
1.Marqueurs plasmatiques	16
1.1 Marqueurs sécrétés par la tumeur	16
<i>a. Les protéines d'origine embryonnaire</i>	16
<i>b. Les protéines d'origine placentaire</i>	17
<i>c. Les marqueurs provenant des cellules matures</i>	17
1.2 Marqueurs témoins de l'envahissement tumoral	17
1.3 Marqueurs témoins de la prolifération.....	17
1.4 Marqueurs provenant du métabolisme.....	18
2. Marqueurs tissulaires	18
3. Marqueurs urinaires	18
4. Marqueurs oncogéniques	18
<i>D. INTERETS ET LIMITES DES MARQUEURS TUMORAUX</i>	19
1. Dépistage	19
2. Diagnostic	19
3. Valeur pronostique	19
4. Evaluation de l'efficacité thérapeutique	19
5. Surveillance et diagnostic des rechutes	20

6. Limites et conditions d'utilisation des marqueurs tumoraux	20
II. LE CANCER DU SEIN	21
A. GENERALITES SUR LE SEIN.....	21
1. Anatomie.....	21
1.1 Anatomie externe	22
1.2 Anatomie interne.....	22
2. Physiologie.....	23
2.1 Cycle menstruel	23
2.2 Grossesse.....	24
2.3 Lactation	24
2.4 Ménopause	24
3. Pourquoi le sein ?	24
4. Classification des cancers	26
4.1 Classification histologique.....	26
a. Carcinomes <i>in situ</i>	26
b. Carcinomes infiltrants.....	27
c. Autres variétés de carcinomes.....	28
d. Autres tumeurs malignes.....	28
4.2 Classification TNM.....	28
B. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN	31
1. Incidence.....	31
2. Mortalité	33
3. Variation de l'incidence et de la mortalité	34
3.1 Variation selon l'âge	34
3.2 Variation géographique.....	35
a. selon les registres français.....	35
b. selon les registres européens	35
c. selon le registre mondial	36
C. LES FACTEURS DE RISQUE	37
1. Facteurs de risque majeurs	37
1.1 L'âge	37
1.2 Les antécédents personnels	37
1.3 L'hérédité	37
a. Prédisposition majeure.....	38
b. Prédisposition mineure	40
1.4 Facteur de risque hormonal.....	42
a. Facteur de risque endogène	42
b. Facteurs de risque exogène	42
2. Facteurs de risque mineurs	43
2.1 L'alimentation.....	43

2.2 Les rayons X et la mammographie	44
2.3 La maladie fibrokystique	44
2.4 Le manque d'exercice physique.....	45
2.5 La taille à la naissance	45
2.6 L'utilisation de pesticides	45
2.7 Le travail de nuit	46
3. Conclusion.....	46
<i>D. DIAGNOSTIC.....</i>	48
1. Interrogatoire.....	48
2. Diagnostic clinique	48
3. Examens complémentaires	49
3.1 Examen biologique	49
3.2 Examen gynécologique complet.....	49
3.3 Mammographie.....	49
3.4 Echographie mammaire	51
3.5 Imagerie par résonance magnétique.....	52
3.6 Examen cytologique.....	51
3.7 Examen histologique.....	51
3.8 Galactographie	52
4. Bilan d'extension	52
4.1 Bilan d'extension clinique	52
4.2 Bilan d'extension paraclinique	53
4.3 Conclusion	54
5. Diagnostic différentiel.....	54
6. Evolution	54
6.1 Envahissement métastatique	54
6.2 Survie globale	55
<i>E. TRAITEMENT.....</i>	55
1. Chirurgie	56
1.1 Mammectomie	56
1.2 Tumorectomie	56
1.3 Curage axillaire.....	56
2. Radiothérapie.....	57
2.1 La glande mammaire.....	57
2.2 La paroi thoracique	57
2.3 Les aires ganglionnaires.....	57
3. Chimiothérapie	57
3.1 Place dans le traitement	58
3.2 Efficacité et tolérance	58
3.3 Protocoles.....	59
4. Hormonothérapie	61

4.1 Hormonothérapie soustractive	61
4.2 Hormonothérapie additive	61
a. <i>Le tamoxifène</i>	61
b. <i>Les progestatifs</i>	62
c. <i>Les antiaromatases</i>	62
5. Immunothérapie	62
6. Facteurs prédictifs de récurrence	64
6.1 Après traitement conservateur	64
6.2 Après mastectomie.....	64
7. Prise en charge et conseils à la patiente.....	65
7.1 Modifier ses habitudes alimentaires.....	65
7.2 Nausées et vomissements.....	65
7.3 Effets secondaires	66
7.4 Fièvre	66
7.5 Chute de cheveux.....	66
F. PREVENTION.....	66
1. Prévention primaire	66
1.1 Les habitudes alimentaires	67
1.2 L'exercice physique et la prévention	67
1.3 Un sommeil naturel.....	68
1.4 Les défenses immunitaires et la prévention	68
1.5 La chimio-prévention.....	68
2. Prévention secondaire	68
2.1 L'auto examen des seins	69
2.2 L'examen clinique réalisé par le médecin	69
2.3 La mammographie	70
2.4 Bénéfices du dépistage.....	71
2.5 Résultats du dépistage.....	71
III. LES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE CANCER DU SEIN	73
INTRODUCTION.....	73
A. METHODE DE DOSAGE DES MARQUEURS TUMORAUX.....	74
1. Généralités	74
1.1 Types d'immunodosages.....	74
1.2 Paramètres variables	75
a. <i>La nature des anticorps utilisés</i>	75
b. <i>La méthode de révélation</i>	76
1.3 Validation technique	76
2. Quelques méthodes de dosage des marqueurs tumoraux.....	78
2.1 Technique immunométrique utilisant un radioisotope : IRMA.....	79
a. <i>Principe général</i>	79
b. <i>Intérêts</i>	80

<i>c. Application au CA 15-3 et à l'ACE</i>	80
2.2 Analyse en phase homogène liquide TRACE : KRYPTOR®	80
<i>a. Principe général</i>	80
<i>b. Intérêts</i>	82
<i>c. Application au CA 15-3 et à l'ACE</i>	83
2.3 Technique d'électrochimiluminescence : ELECSYS®	83
<i>a. Principe général</i>	83
<i>b. Intérêts</i>	85
<i>c. Application au CA 15-3 et à l'ACE</i>	86
B. LE CA 15-3	87
1. Caractéristiques du marqueur	87
1.1 Structure et fonction	87
1.2 Seuil et demi-vie biologique	87
1.3 Spécificité	87
1.4 Sensibilité	88
1.5 Variations physiologiques	88
<i>a. Sexe</i>	89
<i>b. Tabac et lactation</i>	89
<i>c. Age</i>	89
<i>d. Grossesse</i>	89
2. Intérêt du CA 15-3	89
2.1 Dépistage et/ou diagnostic initial	89
2.2 Bilan d'extension	90
2.3 Surveillance et suivi de l'efficacité thérapeutique	91
<i>a. Surveillance et suivi des cancers non métastatiques</i>	91
<i>b. Surveillance et suivi des cancers métastatiques</i>	92
C. L'ANTIGENE CARCINOEMBRYONNAIRE	92
1. Caractéristiques du marqueur	92
1.1 Structure et fonction	92
1.2 Seuil et demi-vie biologique	93
1.3 Spécificité	93
1.4 Sensibilité	94
1.5 Variations physiologiques	94
2. Intérêt de l'ACE	94
2.1 Dépistage et/ou diagnostic initial	94
2.2 Bilan d'extension	94
2.3 Surveillance et suivi de l'efficacité thérapeutique	95
D. ASSOCIATIONS DE MARQUEURS	95
1. ACE et CA 15-3	95
2. TPS et CA 15-3	96
3. Conclusion	96
E. LES AUTRES MARQUEURS TUMORAUX UTILISES DANS LE CANCER DU SEIN	97

1. Autres marqueurs biologiques sériques	97
1.1 MCA, CAM 26, CAM 29, CA 549	97
1.2 Ep-CAM.....	98
1.3 Le LSA.....	98
2. Marqueurs de différenciation.....	99
2.1 Récepteurs à l'estradiol et à la progestérone.....	99
2.2 Oncogène HER-2	100
3. Marqueurs d'invasivité	101
3.1 Les protéases.....	101
<i>a. Cathepsine D</i>	101
<i>b. L'activateur du plasminogène</i>	101
3.2 Protéine BAG-1	101
3.3 Protéine RCP.....	102
3.4 Cycline E.....	102
CONCLUSION	103
ANNEXE 1 : Sièges des principales métastases au diagnostic.....	104
ANNEXE 2 : Facteurs prédictifs de l'évolution métastatique.....	105
ANNEXE 3 : Facteurs prédictifs de récurrence locale mammaire après traitement conservateur	106
ANNEXE 4 : Études ayant évalué les pourcentages d'élévation du taux initial de CA 15-3 en fonction du statut TNM	107
LISTE DES FIGURES.....	108
LISTE DES TABLEAUX.....	109
BIBLIOGRAPHIE.....	110

LISTE DES ABREVIATIONS

5FU: 5 fluoro-uracile

A: Adénine

Ac : Anticorps

AC: Adriamycine/Cyclophosphamide

ACE: Antigène carcino-embryonnaire

ADN: Acide désoxyribonucléique

AES: Auto examen des seins

AFP: Alpha fœtoprotéine

AFSSAPS: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM: Autorisation de mise sur le marché

ARN: Acide ribonucléique

ASCO: American society of clinical oncology

°C: degré Celsius

CA 125: Cancer antigen 125

CA 15-3: Cancer antigen 15-3

CA 19-9: Cancer antigen 19-9

CA 50: Cancer antigen 50

CA 72-4: Cancer antigen 72-4

CCIS: Composante intra-canalair in situ

CMF: Cyclophosphamide/Methotrexate/Fluorouracile

CYFRA 21: Cytokeratin fragment 21

DBC: Deleted in breast cancer

EC: Epirubicine/Cyclophosphamide

ECL: Electrochimiluminescence

EGF: Epiderming growth factor

EIA: Enzymoimmuno assay

ELISA: Enzyme linked immuno sorbent assay

FAC: Fluoro-uracile/ Adriamycine/ Cyclophosphamide

FIA: Fluorescence immunoassay

γGT: gammaglutamyltransférase

HAMA: Human anti mouse antigen

HCG: Hormone chorionique gonadotrope

HER-2 : Human epidermal growth factor receptor-2

ICC: Immunocytochimie
IFLA: Immunoluminometric assay
IFMA: Immunofluorometric assay
Ig: Immunoglobuline
IM: Intramusculaire
IRMA: Immunoradiometric assay
kD: kilodalton
kU/L: kilo unité par litre
LAK: Lymphokine-activated killer cells
LH-RH: Luteinizing hormone realizing hormone
LIA : Luminoimmunoassay
LSA : Lipid associated sialic acid
MDR : Multi drug resistance
Mibb : Minimal invasive breast biopsy
MFK : Maladie fibrokystique
NCA : No specific cross reacting antigens
NSE : Neurone specific enolase
TP53 : Gène suppresseur de tumeur 53
PAI : Plasminogen activator inhibitor
PAL : Phosphatase alcaline
PAP : Phosphatases acide prostatique
PSA : Prostatic specific antigen
RBICC : Retinoblastoma inducible coiledcoil
RCP : Riboflavin carrier protein
RO : Récepteur à l'œstradiol
RIA : Radioimmuno assay
RP : Récepteur à la progestérone
SCC : Squamous cell carcinoma
T : Thymine
TEP: Tomodensitométrie par émission de positons
TGF: Transforming growth factor
THS: Traitement hormonal substitutif
TK: Thyrosine kinase
TNM: Tumeur node metastasis
TPA : Tripropylamine
TPS: Tissue polypeptide specific antigen

Trace : Time resolved amplified cryptate emission

UILCC: Union internationale de lutte contre le cancer

Upa: Urokinase type plasminogen activator

VMM: Téniposide/ Méthotrexate / Mitomycine C

VPN: Valeur prédictive négative

VPP: Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Née de l'initiative de Mrs Evelyn Lauder, la campagne de sensibilisation intitulée : « Le cancer du sein, Parlons-en ! » a débuté en France au mois d'octobre 1994. C'est donc pour la dixième année consécutive que la France s'est engagée dans la lutte de ce fléau qui reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Une femme sur dix a eu, a, ou aura un cancer du sein. Il est cependant exceptionnel chez la femme de moins de 25 ans et chez l'homme. Le cancer du sein n'est pas héréditaire mais il existe une prédisposition familiale non négligeable. Lorsqu'il est diagnostiqué suffisamment tôt, le pourcentage de guérison à 5 ans peut atteindre 85 % et souvent sans chirurgie : la très grande majorité des cancers du sein se développent aux dépens de l'épithélium des canaux galactophores ou des lobules glandulaires, réalisant des adénocarcinomes plus ou moins différenciés.

La première partie traitera des marqueurs tumoraux en général, puis nous nous intéresserons plus particulièrement dans un deuxième temps au sein et à son cancer. L'anatomie, la physiologie du sein, les facteurs de risque identifiés, nous amèneront à mieux comprendre l'apparition des différents types de cancer et la prise en charge des patients, du diagnostic au traitement. Enfin, nous terminerons par l'étude des différents marqueurs tumoraux utilisés ou proposés dans le cancer du sein notamment le CA 15-3 et l'antigène carcinoembryonnaire.

I. GENERALITES SUR LES MARQUEURS TUMORAUX

A. DÉFINITION

La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale s'accompagne de nombreux changements. Le phénotype de la cellule tumorale est caractéristique et tend à démontrer l'adaptation de la cellule à la prolifération cellulaire : des différences morphologiques apparaissent, des modifications métaboliques importantes se produisent, à la surface de la cellule, de nouvelles propriétés sont observées, la dépression de gènes normalement réprimés conduit à l'expression de marqueurs dits onco-fœtaux, un clone cellulaire peut apparaître et posséder un marqueur spécifique.

Ainsi, certaines de ces modifications phénotypiques auront une expression sérique : ce sont les marqueurs tumoraux. Des paramètres sanguins pourront alors être quantifiés et leur recherche et/ou leur évaluation rattachées à certaines localisations cancéreuses. On les définit comme des produits de la sécrétion de la cellule tumorale, qu'on retrouve dans le sang, les urines et différents liquides biologiques. Cependant, chez les sujets sans pathologie cancéreuse, les marqueurs tumoraux peuvent être retrouvés en faible quantité dans le sang. En raison de cette existence en concentration faible chez les sujets normaux, aucun des marqueurs actuellement connus ne peut permettre le dépistage de cancer dans la population générale (à l'exception de l'antigène prostatique spécifique PSA, marqueur des cancers de la prostate, et de l'alpha-fœtoprotéine ou de la calcitonine dans certaines populations à risque).

La structure moléculaire des marqueurs tumoraux n'est pas toujours connue en détail. Beaucoup d'entre eux ont une structure de glycoprotéine, c'est à dire un squelette protéique sur lequel sont greffées des structures complexes de sucres ou de leurs dérivés. Ces protéines ont des fonctions variées : enzyme, hormone.

Citons les principaux marqueurs et les cancers auxquels ils sont rattachés en première intention [Tableau 1] :

Alpha fœtoprotéine	Cancer du foie, des testicules
Calcitonine	Cancer médullaire de la thyroïde
Hormone chorionique gonadotrope	Cancer des testicules, du placenta
CA 15-3	Cancer du sein
CA 125	Cancer de l'ovaire
CA 19-9	Cancers colo rectaux : pancréas, estomac, colon
Antigène carcinoembryonnaire	Cancer du colon, du sein
Cyfra 21	Cancer du poumon, du col utérin
Enolase neurone specific (NSE)	Cancer neuroendocrine dans différents organes
Thyroglobuline	Cancer papillaire de la thyroïde
Antigène prostatique spécifique (PSA)	Cancer de la prostate

Tableau 1: Principaux marqueurs tumoraux

D'où viennent ces marqueurs tumoraux ?

Différents mécanismes peuvent être évoqués lors de la mise en évidence d'un marqueur :

- production et réapparition d'une protéine dont la synthèse est normalement réprimée après la naissance : antigènes onco-fœtaux (ex : Alpha fœtoprotéine).
- nécrose cellulaire pouvant libérer dans la circulation des déterminants antigéniques (ex : Prostatic specific antigen, Squamous cell carcinoma).
- sécrétion inappropriée d'une hormone ou d'une immunoglobuline (ex : thyroglobuline, β 2 microglobuline).
- production de protéines onco-induites (ex : HER2).
- passage d'enzymes dans la circulation (ex : Phosphatase Acide Prostatique, Neurone Specific Enolase).

B. CARACTÉRISTIQUES D'UN MARQUEUR IDÉAL

Un marqueur idéal devrait remplir l'ensemble des conditions suivantes :

➤ Etre produit uniquement par la cellule cancéreuse

S'il n'était pas produit par la cellule normale, il permettrait de distinguer un sujet sain d'un patient atteint de cancer. En réalité, il s'agit le plus souvent de molécules présentes également, bien qu'à très faibles concentration (et généralement non détectable), dans le sérum des sujets sains.

➤ Etre spécifique

- de la maladie cancéreuse : cela permettrait une distinction entre prolifération maligne et non maligne.

- d'un organe donné : ce qui permettrait de localiser une tumeur primitive.

- d'une localisation métastatique.

La spécificité réelle d'un marqueur permettrait d'éliminer les faux positifs.

➤ Etre sensible

Les marqueurs tumoraux doivent être détectables à de très faibles concentrations d'où la nécessité d'un dosage avec une très grande sensibilité c'est à dire une détection à de très faibles quantités.

La sensibilité supprimerait les faux négatifs.

➤ Etre relargué par la tumeur dans un milieu accessible (sérum, urine) pour permettre le dosage.

➤ Sa concentration devrait refléter la masse tumorale, l'évolution clinique et l'efficacité thérapeutique.

Le marqueur idéal n'existe pas ; seulement deux de ces qualités sont vérifiées : la plupart des marqueurs sont retrouvés dans un milieu accessible au dosage et leur concentration reflète la masse tumorale au cours de l'évolution de la tumeur. Cette dernière qualité est en partie vraie en fonction de chaque individu.

Les autres propriétés ne sont pas retrouvées dans la réalité. Donc, aucun marqueur ne possède toutes ces qualités.

C. CLASSIFICATION DES MARQUEURS TUMORAUX

1. Marqueurs plasmatiques

Les marqueurs passant dans la circulation sont les plus nombreux.

1.1 Marqueurs sécrétés par la tumeur

a. Les protéines d'origine embryonnaire : Antigènes onco-fœtaux

- ACE, Antigène carcino-embryonnaire
- AFP, Alpha fœtoprotéine

b. Les protéines d'origine placentaire

- HCG Hormone chorionique gonadotrope

c. Les marqueurs provenant des cellules matures

- d'origine hormonale : thyrocalcitonine
- d'origine enzymatique : PAP :Phosphatase acide prostatique
 - NSE : Neurone specific enolase
 - γGT: γglutamyl transférase

5 Nu : nucléotidase

PAL : Phosphatases alcalines

- d'origine tumorale : CA 15-3 : Cancer antigène 15-3

CA 19-9 : Cancer antigène 19-9

CA 125 : Cancer antigène 125

CA 50 : Cancer antigène 50

CA 72-4 : Cancer antigène 72-4

CYFRA 21 : Cytokeratin fragment

PSA totales : Prostatic specific antigène

PSA libres

SCC, Squamous cell carcinoma

1.2 Marqueurs témoins de l'envahissement tumoral

- Thyroglobuline

- β 2 microglobuline.

1.3 Marqueurs témoins de la prolifération

- Les facteurs de croissance jouent un rôle fondamental dans la multiplication, la différenciation et la survie cellulaire. Le facteur de croissance épidermique (EGF) en est un, bien caractérisé. Différents types de tumeurs surexpriment le récepteur de l'EGF, dont les cancers du sein RO- (Récepteur aux œstrogènes négatif) d'où l'incidence pronostique éventuelle.

- Tyrosine kinase

- Antigène TPS : Tissue polypeptide specific

1.4 Marqueurs provenant du métabolisme

- catécholamines

2. Marqueurs tissulaires

Certaines protéines utilisées comme marqueurs ne sont pas excrétées mais présentes sur la tumeur : ce sont les marqueurs tissulaires, non circulants, qui sont difficilement accessibles à l'analyse mais dont l'utilisation va s'accroître, associée aux marqueurs circulants. Citons par exemple les récepteurs hormonaux : RO (récepteur à l'œstradiol) et RP (récepteur à la progestérone).

3. Marqueurs urinaires

Ils sont uniquement représentés par les catabolites des catécholamines.

4. Marqueurs oncogéniques

Les altérations de structure et de fonction des protooncogènes peuvent les convertir en oncogènes, dont l'hyperexpression ou l'amplification entraînent des perturbations de la différenciation et de la prolifération. Par exemple, l'amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein serait un élément pronostic péjoratif sur la survie sans rechute.

D. INTERETS ET LIMITES DES MARQUEURS TUMORAUX

1. Dépistage

Compte tenu de l'absence de sensibilité et de spécificité de la majorité des marqueurs, il est extrêmement rare que l'on puisse les utiliser dans le dépistage. Eventuellement, le dosage de certains marqueurs tumoraux peut être intéressant chez certaines populations à risque comme la thyrocalcitonine dans la forme familiale du cancer médullaire de la thyroïde ou l'alpha fœtoprotéine dans l'hépatocarcinome en cas de cirrhose.

2. Diagnostic

Un dosage de marqueur ne remplace pas l'anatomopathologie : on ne peut pas conclure à l'existence d'un cancer sans étude histologique. Un dosage de marqueur ne sert pas à faire le diagnostic et on ne peut pas mettre en place un traitement basé sur une élévation du taux de marqueur.

Faisons remarquer l'existence du cas particulier où le contexte clinique est très important ; prenons l'exemple d'une hypertrophie dure de la prostate associée à des lésions osseuses et à un taux de PSA élevé : on peut alors fortement suspecter un cancer de la prostate.

3. Valeur pronostique

Seuls certains marqueurs ont un intérêt pronostique ; ils sont le reflet de l'extension tumorale parfois diagnostic d'une expansion infraclinique : plus le marqueur est en concentration élevée, plus le volume tumoral est important et plus le pronostic est réservé.

4. Evaluation de l'efficacité thérapeutique

Les variations de la concentration sérique reflètent l'efficacité du traitement :

- diminution puis normalisation des valeurs après traitement local (chirurgie),
- diminution puis normalisation après traitement systémique (chimiothérapie),
- augmentation en cas de traitement inefficace ou d'absence de diminution,
- régression puis augmentation en cas d'échappement ou de récurrence.

5. Surveillance et diagnostic des rechutes

L'élévation des marqueurs permet en général d'avancer le diagnostic de rechute de six mois avant même que n'apparaissent les signes cliniques et radiologiques. Mais cette avance n'entraîne pas vraiment d'intérêt clinique pour le patient car le cancer est disséminé, le traitement est palliatif et cette annonce n'engendre qu'une souffrance psychologique sauf pour les cas de cancers curables (testicules, thyroïde) et quelques rares cas de métastases isolées opérables.

Les marqueurs tumoraux constituent donc un appoint important dans le dépistage, le diagnostic, le pronostic et la surveillance des cancers mais en aucun cas ne permettront d'établir le diagnostic de cancer ni de résoudre tous les problèmes évolutifs afférents à la surveillance d'un cancer.

6. Limites et conditions d'utilisation des marqueurs tumoraux

Une utilisation judicieuse du dosage des marqueurs tumoraux repose en premier lieu sur une bonne information des patients mais surtout des médecins. Il faut noter que la sécurité sociale ne rembourse pas plus de deux dosages de marqueurs sur une prise de sang d'où les recommandations pour une utilisation prudente et adaptée.

Le dosage de ces marqueurs dans le sang est de réalisation délicate : les résultats sont fortement liés à la technique employée (il en existe parfois plus d'une dizaine différente pour doser le même marqueur) et on note l'absence de standardisation des différentes méthodes. Il faut donc veiller à ce que les examens d'un même patient soient réalisés par la même technique (en pratique le même laboratoire). Ce dernier a, par ailleurs, l'obligation de conserver les échantillons en sérothèque, ce qui permettra le redosage du prélèvement antérieur en cas de changement de technique.

II. LE CANCER DU SEIN

Nous nous intéresserons tout d'abord à la l'anatomie et à la physiologie du sein pour mieux comprendre par la suite le phénomène de prolifération cellulaire et les différents types de tumeurs observées.

A. GÉNÉRALITÉS SUR LE SEIN

1. Anatomie

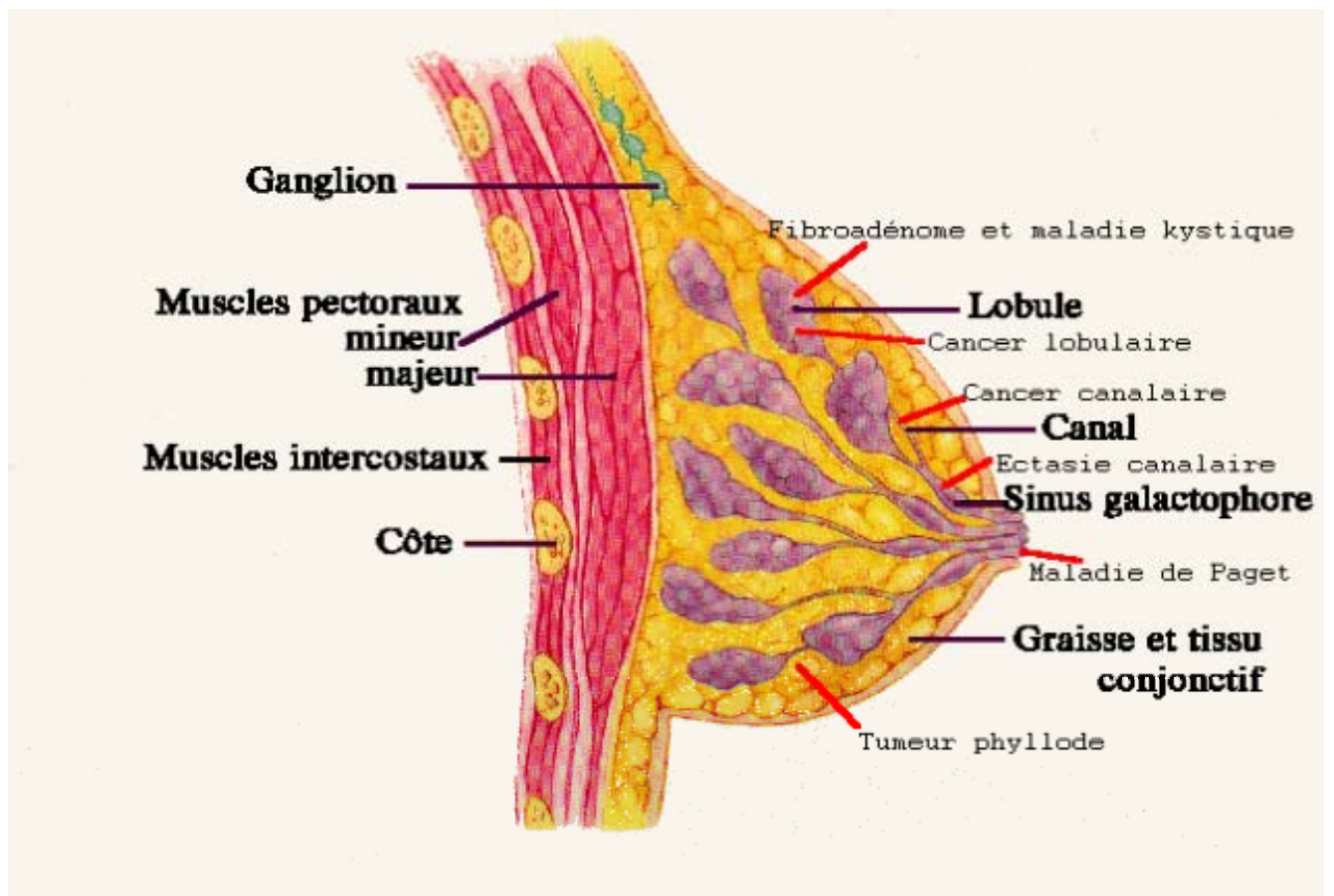


Figure 1 : Coupe anatomique du sein

1.1 Anatomie externe

Vu de l'extérieur, le sein est composé d'une masse globuleuse, d'une aréole et d'un mamelon. Le sein est constitué de peau qui forme l'enveloppe et de tissu graisseux juste en dessous qui enrobe la glande mammaire. Le mamelon est une excroissance formée de tissu fibroélastique ferme [Figure 1].

1.2 Anatomie interne

Il faut distinguer dans la glande mammaire deux éléments:

- les alvéoles ou acini, éléments sécréteurs de lait [Figure 2].
- l'appareil excréteur, ensemble des conduits par lesquels circule le lait.

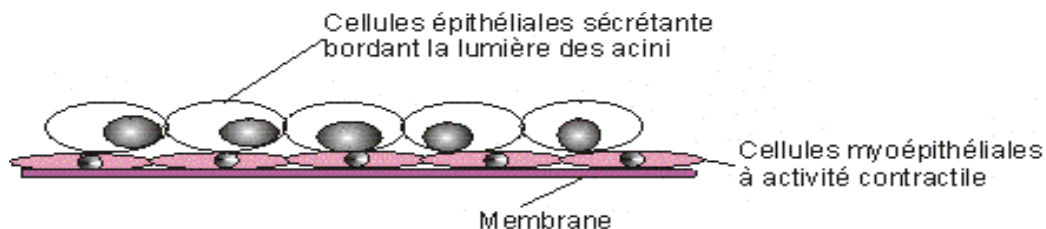


Figure 2 : Cellules sécrétrices

La structure interne du sein est constituée de plusieurs lobes séparés par des cloisons que l'on appelle "septa", lesquelles sont formées de tissu conjonctif. Chaque lobe se divise en plusieurs lobules dans lesquels sont disposées les cellules sécrétrices qui produisent le lait de la glande mammaire. Les canaux des lobules s'unissent pour former un seul canal galactophore pour chaque lobe [Figure 3]. Quant au tissu adipeux, il se dépose immédiatement sous la peau et entre les lobes. Le sein a un apport sanguin complexe, ainsi qu'un système de drainage lymphatique relié aux ganglions axillaires et aux ganglions de la chaîne mammaire située à l'intérieur du thorax.

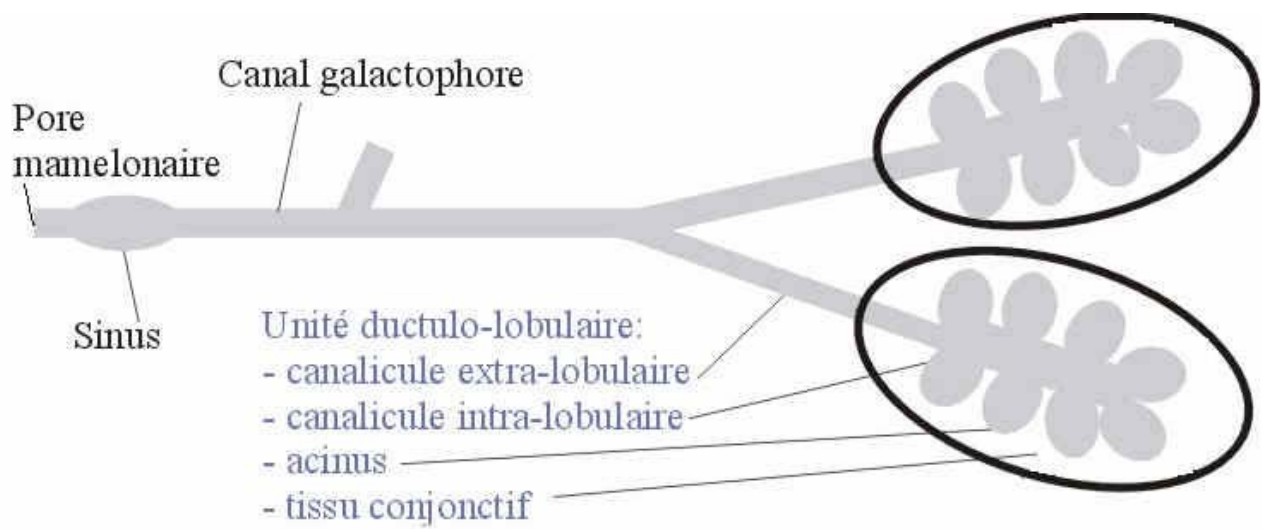


Figure 3 : Appareil excréteur

2. Physiologie

Les seins sont sous le contrôle hormonal des ovaires, eux-mêmes sous le contrôle de l'hypophyse. De la puberté à la ménopause, le sein subit des changements constants. Ces changements plus ou moins visibles, sont contrôlés par un ensemble d'hormones dont les plus significatives sont : les œstrogènes et la progestérone sécrétés par les ovaires, et la prolactine sécrétée par l'hypophyse.

2.1 Cycle menstruel

Le cycle menstruel se caractérise par l'alternance de trois phases pendant une période de 28 jours en moyenne: l'écoulement sanguin ou menstruation, la phase proliférative puis la phase lutéale.

La phase proliférative¹ est marquée par une multiplication des cellules épithéliales, une réduction de la lumière des acini et un afflux de lymphocytes dans le tissu conjonctif. La phase lutéale² est caractérisée par une dilatation de la lumière des acini, un épithélium quiescent et un œdème du tissu conjonctif. Ces modifications entraînent une modification du volume du sein.

¹La phase proliférative ou folliculaire va du 6^{ème} au 14^{ème} jour et permet la reconstitution de l'endomètre.

L'utérus est alors prêt à accueillir un œuf fécondé.

² La phase lutéale va du 15^{ème} au 28^{ème} jour. Cette phase se caractérise au niveau de l'ovaire par la formation du corps jaune.

2.2 Grossesse

Elle s'accompagne d'une importante sécrétion d'œstrogène et de progestérone associée à celles de l'hormone placentaire lactogène et de l'hormone chorionique gonadotrope. Dès le second trimestre chez la femme enceinte, on observe une augmentation en nombre et en taille des acini.

2.3 Lactation

Après l'accouchement, la disparition des effets inhibiteurs de l'œstrogène et de la progestérone sur la prolactine, induit la lactation. Les acini sont distendus. Une fois produit, le lait est conduit au mamelon par les canaux galactophores. La production de lait cesse dans les 7 à 10 jours, s'il n'y a pas de stimulation, par succion du mamelon.

2.4 Ménopause

Elle se traduit par une raréfaction des acini suite à une chute des taux d'œstrogène et de progestérone. Les cellules épithéliales s'atrophient alors que la membrane basale s'épaissit. Le tissu conjonctif subit aussi une évolution avec altération des fibres élastiques et collagènes aboutissant à une ptose mammaire. Le sein de la femme ménopausée devient essentiellement constitué de tissu adipeux.

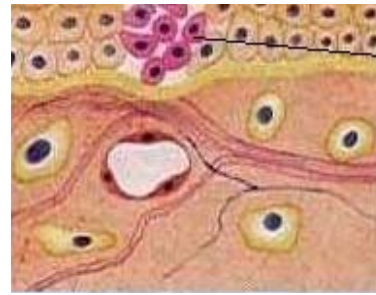
3. Pourquoi le sein ?

Lorsqu'il y a division cellulaire, il y a risque d'erreur et les cellules différentes nées de cette irrégularité peuvent devenir des cellules cancéreuses. Or à chaque cycle menstruel interviennent des changements considérables dans le sein sous l'influence des hormones. Des milliers de cellules du sein sont aussi appelées à se multiplier ou du moins à s'activer et s'hyperplasier. Durant toute la période féconde de la femme, chaque mois, les cellules sont aussi sollicitées.

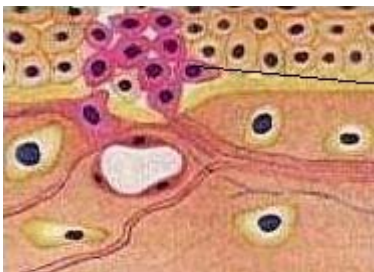
Dans le cancer du sein, la multiplication des cellules étant relativement lente, il peut s'écouler 4 à 8 ans avant qu'une cellule se multiplie au point de former une masse d'un centimètre de diamètre. Comme le cancer évolue, cette masse grossit pour atteindre deux à six centimètres ou plus. Plus la masse s'accroît, plus il y a de risque que des cellules s'échappent, essaient et se propagent ailleurs dans l'organisme. La migration des cellules s'effectue principalement par deux voies : sanguine ou lymphatique [Figure 4]. Cette migration des cellules cancéreuses peut commencer par atteindre les ganglions lymphatiques avoisinants comme les ganglions de l'aisselle. La présence de ganglions lymphatiques envahis, indique que les risques de micro métastases à distance dans les os, les poumons, le foie... sont plus grands, influençant ainsi la programmation des traitements systémiques.



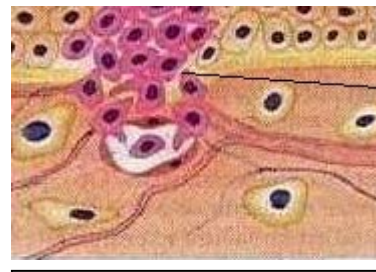
(1) Une seule cellule se transforme



(2) Au bout de 10 dédoublements, on aboutit à 1000 cellules



(3) Ces cellules agressives détruisent l'organe sur lequel elles se trouvent



(4) Elles peuvent ensuite, en ralliant les vaisseaux sanguins, migrer vers d'autres organes

Figure 4 : Processus de prolifération cellulaire

4. Classification des cancers

Dérivé du grec « karkinos » signifiant crabe ou pince, le mot latin cancer désignant crabe ou écrevisse, prend à la fin du XV^{ème} siècle le sens de tumeur maligne : le rapprochement est justifié :

- par l'aspect d'une tumeur qui présente une masse centrale d'où rayonnent des veines gonflées comme des pattes.
- par l'adhérence de la tumeur qui s'accroche aux tissus voisins comme avec des pinces.

4.1 Classification histologique

Cette dernière est recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les cancers du sein sont presque toujours des adénocarcinomes :

a. Carcinomes *in situ*

Ils se définissent par l'absence de franchissement de la membrane basale qui garde son intégrité. Ils sont de plus en plus fréquemment observés en raison de leur dépistage mammographique, et forment actuellement 15 à 20 % de l'ensemble des cancers du sein.

- Carcinomes *in situ* canaux : 80 % [Figure 5]

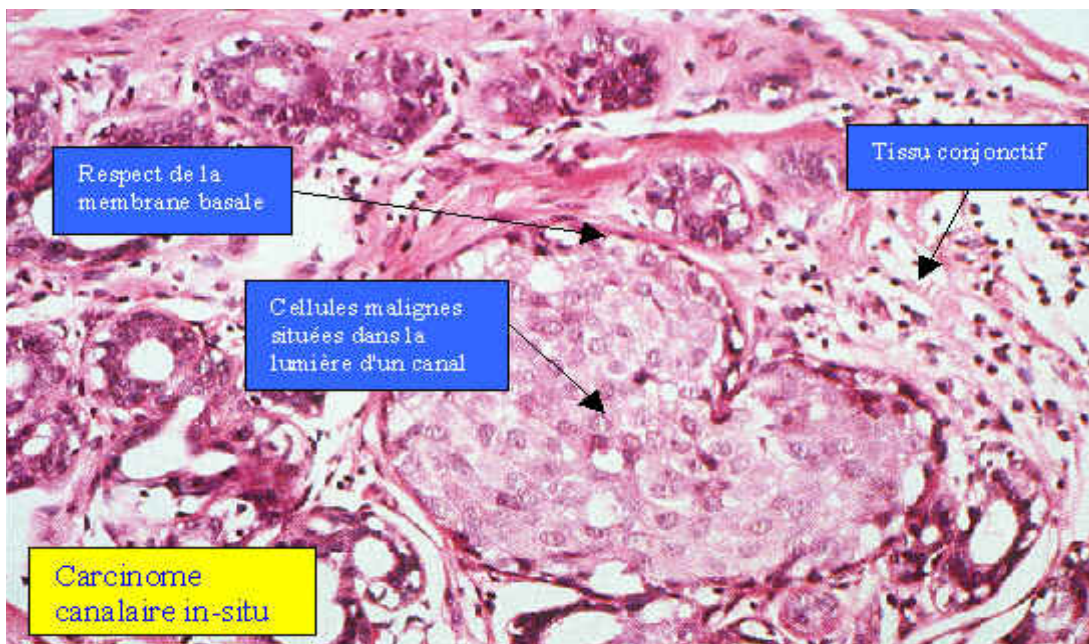


Figure 5. : Coupe de tissu conjonctif: carcinome canalaire in-situ

➤ Carcinomes in situ lobulaires : 20% [Figure 6]

Ils sont plus rares et surviennent en pré-ménopause. Certains deviendront infiltrants la décennie suivante.

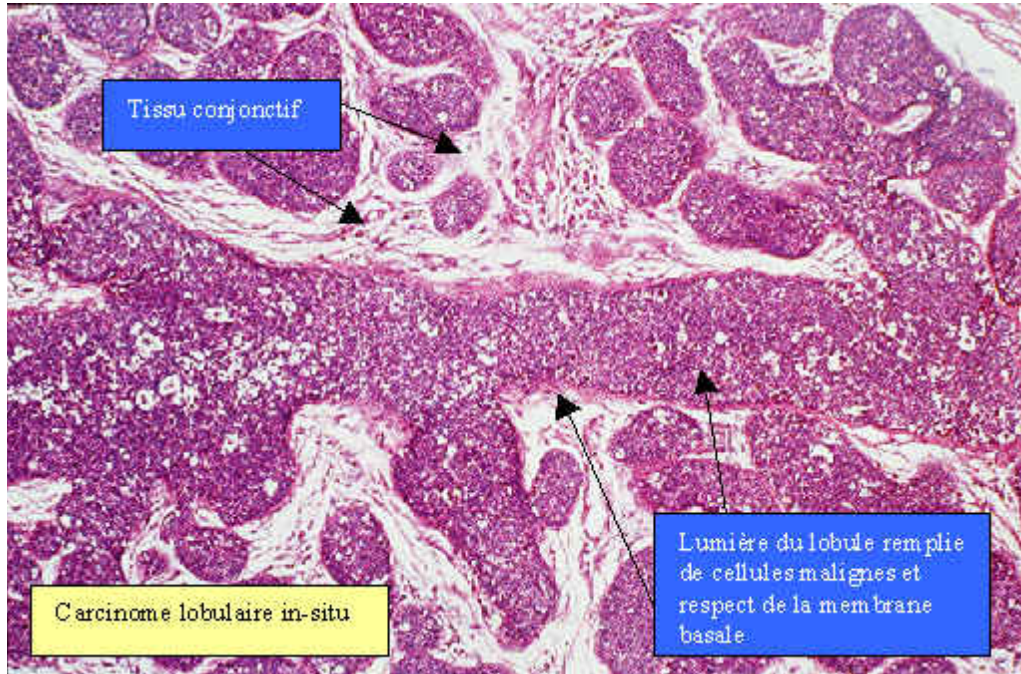


Figure 6 : Coupe de tissu conjonctif: carcinome lobulaire in-situ

b. Carcinomes infiltrants

Ils représentent la plus grande partie des carcinomes mammaires : la membrane basale est rompue et les tissus sous-jacents peuvent alors être infiltrés. Différents types de cellules sont touchées : les galactophores dans les carcinomes canauxaires ou les lobules dans les carcinomes lobulaires.

- Carcinomes infiltrants canauxaires : 80 %.
- Carcinomes infiltrants canauxaires avec composante intracanauxaire prédominante : 5 %.
- Carcinomes infiltrants lobulaires : 10%. Ils sont souvent bilatéraux.
- Formes particulière de carcinomes infiltrants : carcinomes mucineux ou colloïdes de la femme âgée, carcinome médullaire, tubuleux, cylindrome, tous de très bon pronostic.

c. Autres variétés de carcinomes

- Cancres inflammatoires liés à des embols lymphatiques disséminés : cancers à très haut risque métastatique
- Maladie de PAGET du mamelon : lésion eczématiforme du mamelon, contenant des cellules malignes, avec un cancer canalaire sous jacent.

d. Autres tumeurs malignes

- Tumeurs phyllodes
- Lymphomes
- Sarcomes
- Métastases d'un cancer d'autre localisation, très rare.

4.2 Classification TNM

Pierre Denoix, cité par les auteurs [16], a proposé une autre classification (dite TNM : tumeur node metastasis) retenue comme base de la classification par l'Union Internationale de Lutte Contre le Cancer (UICC). Le principe est de se fonder sur l'extension anatomique déterminée par la clinique et l'histopathologie.

On sépare dans cette classification le grade d'évolution de la tumeur primitive (T), le grade d'envahissement ganglionnaire (N), et les métastases (M).

• TUMEUR

T_x : détermination de la tumeur primitive impossible

T₀ : pas de tumeur palpable (tumeur infraclinique)

T_{is} : carcinome in situ

T₁ : ≤ 2cm dans sa plus grande dimension

T_{1a} ≤ 0,5cm

T_{1b} : 0,5 à 1 cm

T_{1c} > 1 et ≤ 2 cm

T₂ : > 2cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau

T4a : extension à la paroi thoracique

T4b : envahissement cutané se traduisant par une ulcération cutanée du sein ou des nodules de perméation voir un œdème ou une peau d'orange

T4c : à la fois T4a et T4b

T4d : carcinome inflammatoire

- ADENOPATHIES [Figure 7]

Nx : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire

N0 : absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : ganglions axillaires homolatéraux suspects mais mobiles

N2 : ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures

N3 : ganglions mammaires internes homolatéraux

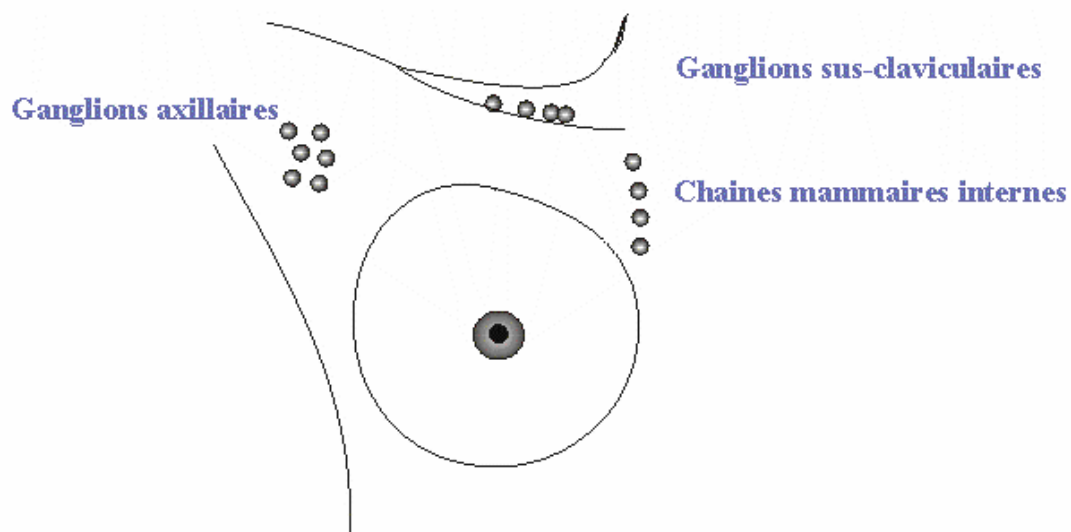


Figure 7 : Aires ganglionnaires

- METASTASES

Mx : détermination impossible de l'extension métastatique

M0 : absences de métastases à distance

M1 : présence de métastases à distance (comprend les métastases ganglionnaires sus-claviculaires)

- CLASSIFICATION PAR STADES [Tableau 2]

Stades	Type de tumeur	Adénopathies	Métastases
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
Stade IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau 2 : Classification TNM par stades

B. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. Selon le ministère de la santé, la prévalence du cancer du sein en France est estimée à près de 300 000 cas. Environ une femme sur dix est susceptible de développer une tumeur maligne du sein au cours de sa vie. Le cancer du sein est un cancer quasiment exclusif de la femme; cependant, il peut survenir aussi chez l'homme ou l'incidence est beaucoup plus faible. En effet, 1% de l'ensemble des cancers du sein surviennent chez l'homme. Nous nous intéresserons donc uniquement dans cette étude, au cancer survenant chez les femmes.

1. Incidence

C'est le cancer féminin le plus fréquent en France soit 30 000 nouveaux cas par an, représentant 25 % des cancers de la femme. En France, le cancer du sein est en progression constante au rythme de 1,5 % par an [27]. On estime que près d'une française sur treize est touchée par la maladie. Elle représente plus d'un quart des cancers chez la femme.

Le tableau ci-dessous [Tableau 3] exprime l'incidence¹ de nouveaux cas pour 100 000 sujets soumis au risque en France pour l'année 2000.

Ordre	Cancer	Incidence
1	Sein	88,9
2	Colon-rectum	18,4
3	Ovaire	12,5
4	Poumon	8,6
5	Estomac	8
6	Col Utérin	7,8
7	Pancréas	7,7
8	Foie	1,5

Tableau 3 : Incidence des cancers féminins les plus fréquents

¹ L'incidence représente le taux d'apparition annuel de nouveaux cas dans une population de 100 000 femmes.

L'incidence du cancer du sein a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies [Tableau 4]. Entre 1978 et 2000 [62], le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence est de + 2,42 %. Le nombre de nouveaux cas a pratiquement doublé en 20 ans, puisqu'il est passé de 21 211 cas en 1980 à 41845 cas en 2000.

L'incidence poursuit son évolution croissante mais de manière moins rapide [Figure 8].

	1980	1985	1990	1995	2000
Nouveaux cas	21 211	24 908	29 617	35 471	41 845

Tableau 4 : Nombre estimé de cas de cancer du sein féminin entre 1980 et 2000

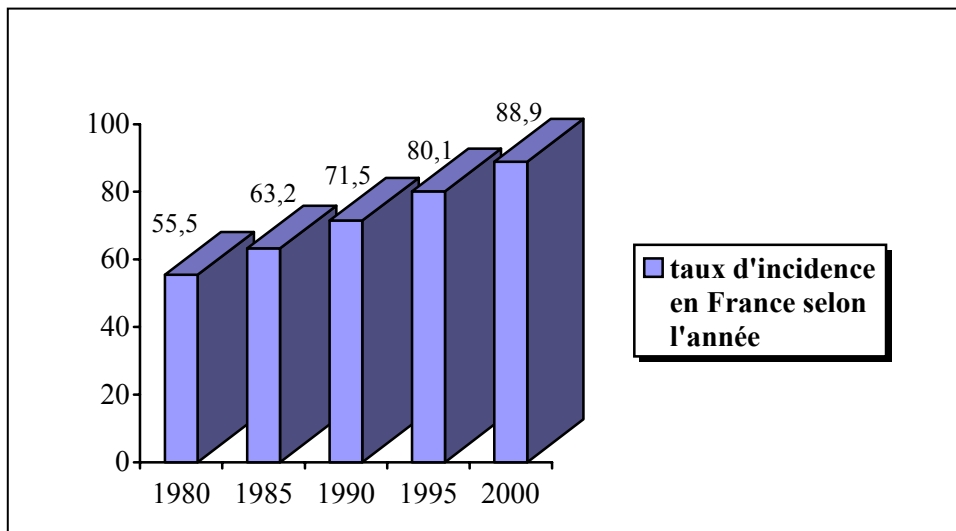


Figure 8 : Taux d'incidence du cancer du sein en fonction de l'année (standardisé monde pour 100 000 personnes-années)

En France, l'incidence peut être connue grâce aux registres du cancer; Cependant, comme les registres ne couvrent qu'une zone géographique limitée et que leurs données ne sont disponibles qu'avec un certain décalage, il apparaît important de pouvoir mesurer l'intérêt d'autres bases de données à fournir ce type de renseignements comme celle du PMSI (Programme de médicalisation de système d'information). Le PMSI est un outil à visée médico-économique. Dans ce cadre, tout passage d'un patient à l'hôpital donne lieu à

l'élaboration d'un résumé de séjour qui inclut des renseignements de type sociodémographiques et médicaux.

2. Mortalité

Malgré l'accroissement de son incidence, la mortalité par le cancer du sein a peu augmenté depuis 25 ans. Elle s'est même stabilisée depuis 1989 mais reste la première cause de décès par cancer chez la femme (19 %). Elle est d'environ 11000 décès par an [27,Figure 9].

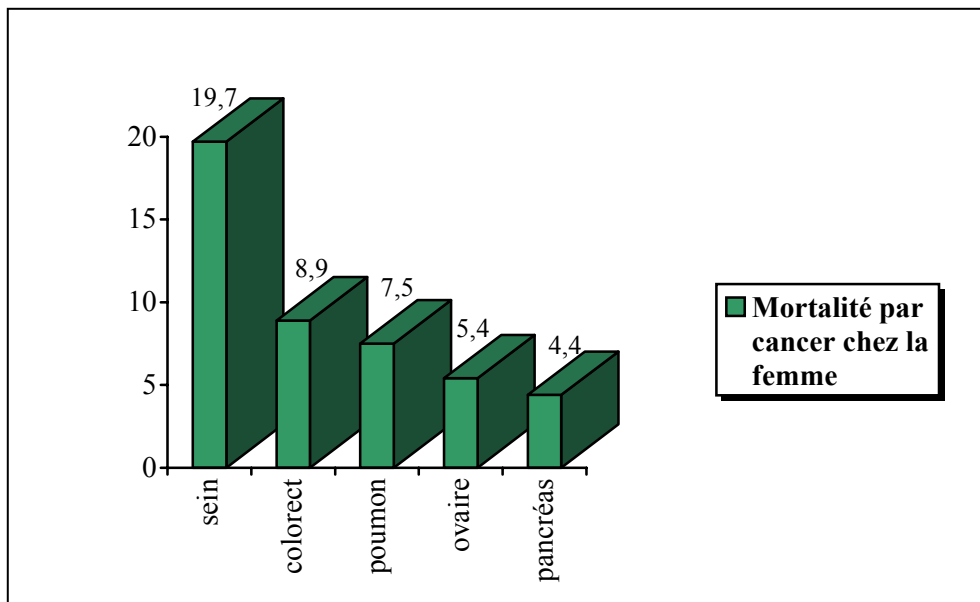


Figure 9 : Taux de mortalité des différents types de cancers chez la femme (Taux standardisé sur l'âge pour 100 000 personnes) pour l'année 2000

La figure ci dessous [Figure 10] montre une stabilité de la mortalité, notamment depuis les années 90 avec une légère augmentation annuelle de 0,42%. Le nombre de décès est passé de 8 629 en 1980 à 11 637 en 2000 [62].

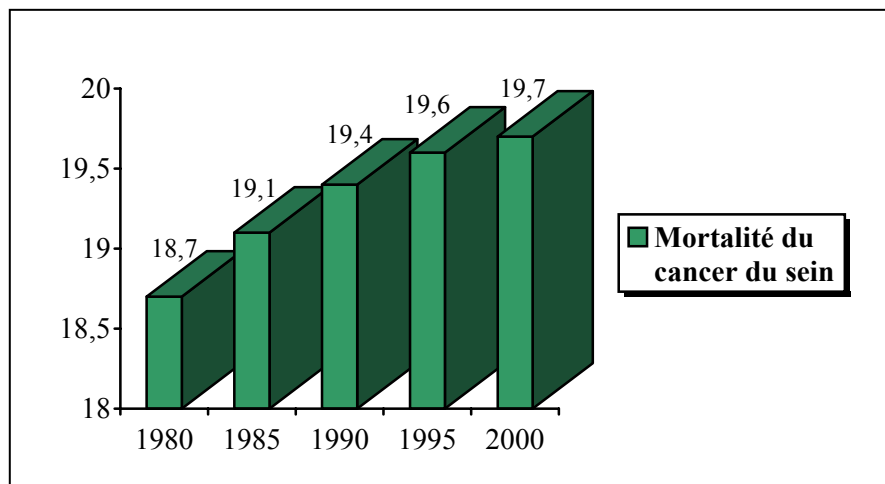


Figure 10 : Taux de mortalité du cancer du sein chez la femme entre 1980 et 2000 (Taux standardisé sur l'âge pour 100 000 personnes)

3. Variations de l'incidence et de la mortalité

Ces deux données varient selon un certain nombre de paramètres :

3.1 Variation selon l'âge

Le cancer du sein est exceptionnel avant vingt ans, rare avant trente ans. L'âge moyen de survenue est de 54 ans, ensuite son incidence croît rapidement pour atteindre un pic entre 60 et 64 ans (300 femmes touchées par le cancer pour 100 000 femmes). Elle décroît ensuite régulièrement tout en conservant des taux supérieurs à 200 pour 100 000 [Figure 11].

L'évolution de l'incidence selon l'âge pour les femmes d'une même cohorte de naissance, montre trois périodes : une première entre 20 et 50 ans où les taux d'accroissements du risque sont très élevés. A partir de 50 ans, c'est à dire au moment de la ménopause, l'augmentation du risque est plus modérée. Enfin, à partir de 80 ans le risque se stabilise.

Les taux de mortalité augmentent régulièrement de 30 à 70 ans, pour atteindre un taux de 102 décès pour 100 000 entre 70 et 74 ans, puis s'accroissent rapidement pour atteindre des taux supérieurs à 200 pour 100 000, proches des taux d'incidence, chez les femmes de 85 ans et plus [62].

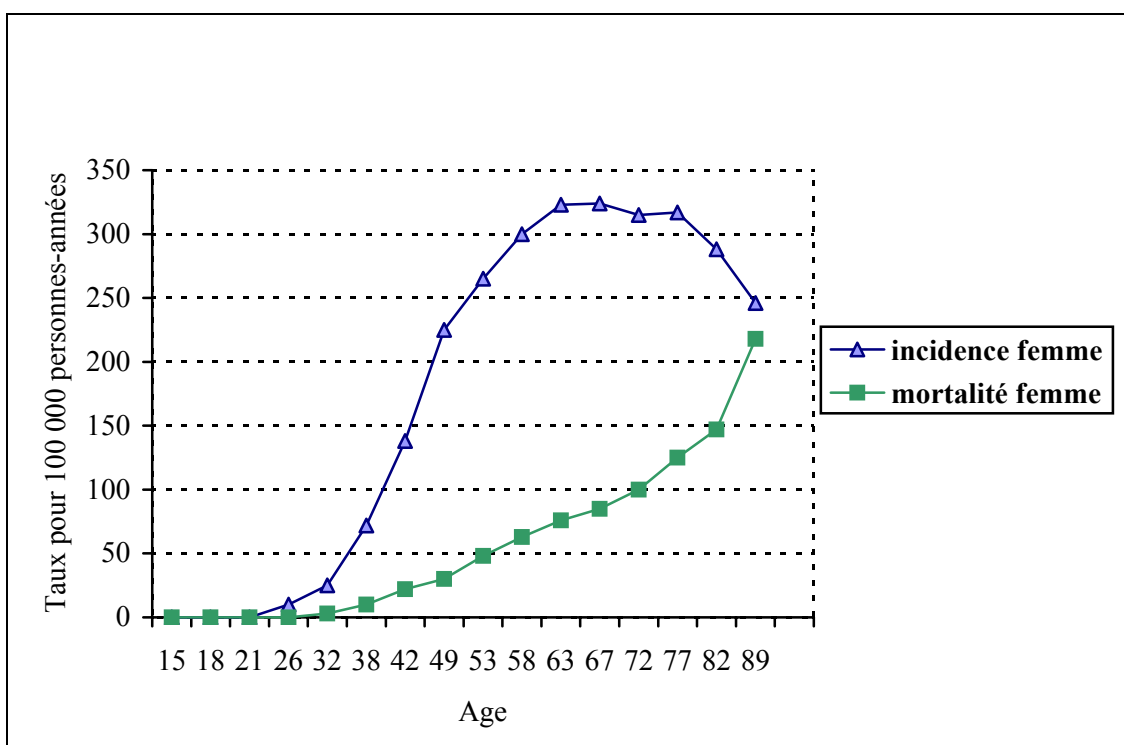


Figure 11 : Incidence et mortalité par âge pour l'année 2000

3.2 Variation géographique

a. selon les registres français

On ne remarque pas de fortes disparités d'incidence entre les départements français, pour le cancer du sein.

Les taux d'incidence les plus élevés se retrouvent dans l'Isère et le Haut-Rhin ; tandis que les départements bénéficiant du taux le plus bas sont la Manche et le Tarn [62].

Les taux de mortalités les plus élevés sont ceux des départements de Loire-Atlantique, du Calvados et de la Manche, qui ne correspondent pas aux départements ayant l'incidence la plus forte. Les taux de mortalité les plus faibles sont ceux du Tarn, de l'Isère et du bas-Rhin.

b. selon les registres européens

Il existe une grande divergence entre les états européens [Figure 12], tant au niveau des taux d'incidence que des taux de mortalité. Ainsi, les Pays-Bas et la Suisse, présentent des taux d'incidence et de mortalité presque deux fois supérieurs à ceux de l'Espagne. La France se situe parmi les pays européens ayant un taux d'incidence élevé. En revanche, le taux de

mortalité français est relativement bas. L'Angleterre, la Finlande et la Suède présentent des taux d'incidence semblables, mais le taux de mortalité de la Suède est considérablement le plus bas des pays nordiques.

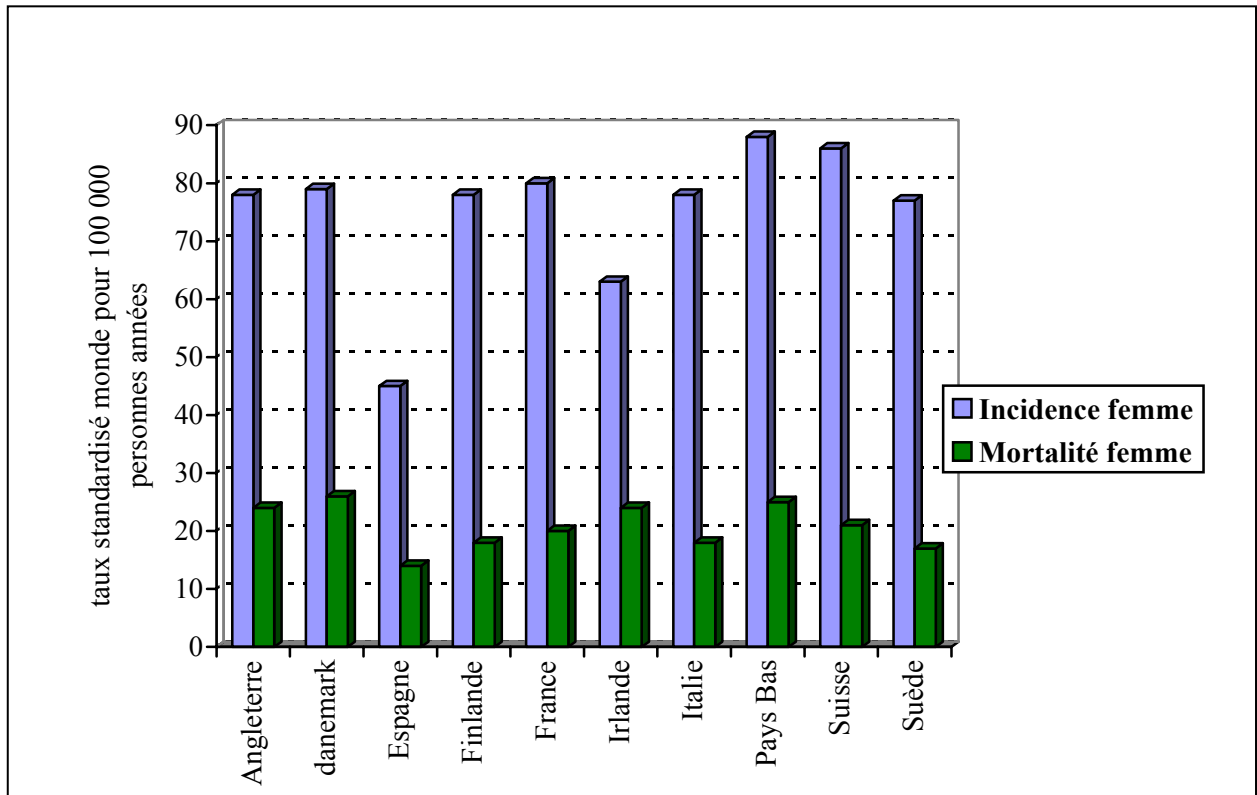


Figure 12: Incidence et mortalité: comparaison européenne

c. selon le registre mondial

Il existe une grande variabilité géographique des cancers du sein dans le monde, avec un rapport de cinq environ entre les pays industrialisés, à forte incidence (Europe de l'Ouest, Amérique du Nord) et ceux en voie de développement, à faible incidence (Asie, Afrique). Cependant l'incidence augmente dans de nombreux pays à risque comme : la Chine, l'Inde ou encore le Japon.

C. LES FACTEURS DE RISQUE

La majorité des cancers du sein (environ 70 %) surviennent sans aucun risque apparemment connu, donc le rôle de ces facteurs dans la genèse des cancers doit être modulé.

1. Facteurs de risque majeurs

1.1 L'âge

Pour le groupe d'âge 35-39 ans, le risque est de 0,5 nouveaux cas / 1000 femmes année. En comparaison :

Ce risque est 2 fois plus élevé pour le groupe d'âge 40-44 ans.

Ce risque est 2,5 fois plus élevé pour le groupe d'âge 45-54 ans.

Ce risque est jusqu'à près de 3 fois plus élevé pour le groupe d'âge 55-59 ans.

1.2 Les antécédents personnels

Un cancer du sein diagnostiqué antérieurement chez la patiente prédispose à un cancer dans le sein opposé. Les femmes traitées pour un cancer du sein développeront un cancer sur l'autre sein dans 15% des cas.

1.3 L'hérédité

Les facteurs génétiques interviennent dans 5 à 10 % des cancers du sein. Ils sont surtout responsables des cancers qui surviennent après 40 ans. Le risque est plus important si le cancer s'est déclaré chez un parent de premier degré (sœur, mère, fille) et il est d'autant plus élevé que le cancer est apparu à un âge plus précoce¹.

¹ Cependant, les résultats d'une étude épidémiologique anglaise (novembre 2001) montrent que même si les femmes ayant un parent au premier degré atteint d'un cancer du sein ont un risque supérieur de développer la maladie, huit femmes sur neuf qui développent un cancer du sein n'ont pas de parents proches atteints de la maladie [15].

Si deux sœurs et leur mère sont atteintes d'un cancer du sein, la probabilité d'une mutation génétique dans la famille est de :

- 27% si les cancers se sont déclarés après 65 ans
- 74% si l'âge du diagnostic est inférieur à 55 ans
- 98% si c'est avant 25 ans.

Si l'arbre généalogique semble évoquer une prédisposition, une analyse génétique est proposée.

a. Prédisposition majeure

➤ Gènes BRCA1 et BRCA2

Parmi les modifications génétiques principales, les altérations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont responsables de 65% des formes familiales du cancer du sein. De telles prédispositions n'entraînent pas systématiquement la survenue d'un cancer mais elles en augmentent le risque. Ainsi une femme porteuse des gènes BRCA au cours de sa vie a un risque de cancer du sein de huit à dix fois supérieur à celui de la population générale [10].

Les gènes BRCA1 situé sur le chromosome 17 et BRCA2 situé sur le chromosome 13, fréquemment mutés dans les cas familiaux de cancers du sein, stimulent le système de réparation de l'ADN et activent des gènes dont le produit reconnaît ces lésions.

Le gène BRCA1 participe au mécanisme de réparation par un mécanisme indépendant de p53, élément important dans le processus de réparation. La protéine BRCA1 s'associe à un complexe qui régule la transcription. Ce complexe protéique (SW1/SNF) permet une condensation de la chromatine et intervient donc de façon directe dans le contrôle de la transcription.

« Il se pourrait que l'on puisse expliquer comment des mutations de BRCA1 conduisent au cancer en regardant comment certaines mutations spécifiques interfèrent avec ce complexe de contrôle de la structure de l'ADN », affirme le Dr SHIKATAR [20].

L'Institut Curie publie une étude selon laquelle les femmes atteintes d'un cancer du sein et qui présentent une altération du gène BRCA1 ont une évolution moins favorable et un risque de dissémination métastatique plus important [58].

De plus, la structure tridimensionnelle de la protéine codée par le gène BRCA2 montre que ce dernier joue un rôle direct dans la recombinaison de l'ADN et qu'elle évite, lorsqu'elle est normale, de commettre des erreurs de copies lors de la division cellulaire [66]. Ces

découvertes aident à comprendre le défaut de réparation des cassures d'ADN double brin observé dans le cancer du sein associé à BRCA2.

D'après le protocole défini à Amsterdam, les tests de recherche de ces gènes ne sont pratiqués que chez les patientes suivantes :

- soit un minimum de trois antécédents de cancers du sein dont un avant 50 ans sur une ou deux générations dans une même branche de la famille y compris du côté paternel ;
- soit un antécédent familial avant 40 ans ;
- soit un antécédent familial de cancer bilatéral dont un avant 50 ans.

Les gènes précédents ont été jusqu'à présent associés à une augmentation étayée de risque de cancer du sein. Néanmoins, les formes mutées de ces gènes ne concernent qu'un nombre limité de patients. Ajoutons que le gène BRCA3 (chromosome 8), dérivé du gène ATM, est actuellement en étude.

➤ Gène p53

Le gène p53 est situé en position 13.1 sur le bras court du chromosome 17. La protéine p53 est une phosphoprotéine de 393 acides aminés de poids moléculaire 53 kDa. On la trouve en très petite quantité dans les cellules normales, mais en grande abondance dans les cellules transformées en culture ou dans les tumeurs humaines [54].

Deux rôles particuliers sont dévolus à cette protéine : soit l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S, soit la mort cellulaire par un phénomène d'apoptose. Elle inhibe donc la prolifération cellulaire, d'où son nom de protéine suppressive de tumeur.

Des modifications du gène p53 (délétions ou mutations) sont très fréquemment impliquées dans la cancérogenèse humaine, elles conduiraient à l'inactivation de la protéine. Le gène devient alors un oncogène et aide à la multiplication cellulaire anarchique. Le gène p53 intervient cependant de façon exceptionnelle dans les formes héréditaires. Cette mutation du gène p53 serait présente dans 40 % des cancers du sein.

b. Prédilection mineure

De plus en plus, de nouveaux gènes sont mis en cause dans l'incidence du cancer du sein.

➤ Gène TSG101

Le gène TSG101 a été retrouvé dans près de 50% des cancers du sein. Il s'agit d'un gène normal qui serait suppresseur de tumeur mais qui aurait subi une mutation, le rendant incapable d'empêcher la formation de cellules cancéreuses.

➤ Gène atm

Depuis longtemps identifié comme ayant une relation possible avec certains cancers du sein, le gène impliqué dans l'ataxie téléangiectasie « gène atm » vient d'être identifié comme étant associé à un risque de cancer du sein parmi plusieurs familles affectées par la maladie [41].

Le gène atm codant pour une protéine kinase se trouve muté dans l'ataxie téléangiectasie (A→T) une maladie autosomale récessive, suggérée être associée à une prédisposition au cancer du sein puisque les femmes hétérozygotes ont un risque accru comparé aux porteuses du gène non muté. Les résultats ont montré que la pénétrance moyenne des mutations était de 60%, équivalent à un risque relatif de près de 16 comparé à celui de la population générale.

➤ Gène DBC2

La délétion du gène DBC2 (pour Deleted in Breast Cancer), gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 8, est impliquée dans un grand nombre de cancers du sein sporadiques. Le produit de DBC2 empêche les cellules cancéreuses du sein de se multiplier ou bien les tue. Cette découverte est d'une importance majeure selon les auteurs [32] car les cas de cancers non héréditaires représentent 90% des formes de cancer du sein. Cette délétion est impliquée dans 3,5% des cas de cancers sporadiques. A l'instar d'autres gènes de cette région, DBC2 est souvent silencieux dans les tissus ou cellules issus de cancers du sein et l'expression du gène dans les cellules cancéreuses du sein provoque l'inhibition ou la mort de ces dernières.

➤ Gène TGF-β1

Des études [1] tendent à prouver l'implication d'un génotype particulier du gène codant le TGF-β1 (transforming factor β1) dans le risque de cancer du sein chez les femmes âgées. Le produit de ce gène exercerait une activité protectrice sur le développement tumoral précoce et notamment dans le cancer du sein.

➤ Gène CHEK2

Une équipe internationale [44] vient de démontrer qu'une mutation du gène CHEK2 entraîne un risque de cancer du sein multiplié environ par deux chez les femmes et par dix chez les hommes. Toutefois, cette mutation n'augmente pas le risque de cancer chez les sujets déjà porteurs de mutations BRCA1 et BRCA2 (la ou les protéines correspondant à ces gènes sont donc impliquées dans la même voie métabolique). Les recherches (étude sur des familles avec une histoire de cancer du sein sans mutations BRCA1 ou BRCA2) ont montré qu'une délétion du gène CHEK2 était retrouvée chez 1,1% des personnes sans cancer du sein alors qu'elle est retrouvée avec une fréquence de 5,1% chez les individus avec cancer du sein.

La protéine CHEK2 est une kinase impliquée dans le cycle cellulaire. Elle est activée en réponse à des dommages de l'ADN et permet une pause dans le cycle de division cellulaire afin d'assurer la réparation des erreurs. Le processus implique BRCA1 et p53.

La contribution globale de CHEK2 au risque de cancer du sein paraît donc limitée mais significative.

➤ Gène RB1CC1

Une équipe japonaise [11] rapporte avoir identifié un gène qui serait muté dans 20% des tumeurs primaires du sein. L'ensemble des résultats publiés laisse entendre que des formes altérées du gène RB1CC1 (retinoblastoma1-inducible coiledcoil1) y jouent un rôle non négligeable. 80% des cancers humains sont associés à une dérégulation de la voie de signalisation RB1 ou à une dérégulation de RB1 lui-même, un gène suppresseur de tumeur. Cependant, des mutations de RB1 ne peuvent totalement expliquer ces observations. Il existe par exemple des cancers du sein où la protéine RB1 n'est pas exprimée alors que le gène RB1 est normal. En d'autres termes, il existe des facteurs capables de contrôler l'expression de RB1. En conclusion, les éléments apportés laissent dégager un modèle selon lequel RB1CC1 régulerait RB1. De ce fait, des mutations dans RB1CC1 pourraient conduire à la formation d'un cancer à cause d'une réduction de l'expression de RB1 dans les tissus mammaires.

« Nos résultats indiquent que RB1CC1 pourrait être un gène suppresseur de tumeur dans le cancer du sein » concluent les auteurs.

1.4 Facteur de risque hormonal

a. Facteur de risque endogène

Il s'agit ici de l'exposition à l'œstrogène produit par l'organisme. Chez les femmes préménopausées, l'œstrogène est produit à 60% par les ovaires (sous forme d'estradiol) et à 40% par les glandes surrénales (sous forme d'estrone). Après la ménopause et l'atrophie des ovaires, l'œstrogène continue à être produit au niveau du tissu graisseux sous l'action des glandes surrénales.

Le risque de cancer du sein augmente en fonction de la durée de stimulation œstrogénique du sein. Cela explique sa fréquence élevée en cas de ménarche (début des premières règles) précoce, de ménopause tardive, de nulliparité (absence de grossesse) ou de grossesse tardive. La grossesse puis l'allaitement possible interrompent le cycle menstruel pendant des mois, ce qui met au repos l'épithélium des canaux du sein, par rapport à ces perturbations menstruelles normalement incessantes. De plus, la protéine suppressive de tumeur p53 s'est révélée comme médiateur de la réponse à la carcinogenèse mammaire chez le rat et la souris. En effet, mimant un état de grossesse par l'effet des traitements hormonaux de substitution, on a observé une augmentation importante de l'expression du gène p53 dans des cellules de la glande mammaire de rat ou de souris traités par les hormones de grossesse.

« Ces observations confèrent à la protéine p53 un rôle central dans les processus moléculaires d'induction hormonale impliqués à la fois dans le développement normal des glandes mammaires et dans la tumorigénèse mammaire. » commentent les auteurs [53].

Inversement, on note une moindre fréquence de cancers du sein chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale.

b. Facteur de risque exogène

➤ La prise de pilule anticonceptionnelle

Selon certaines statistiques le risque est très peu important ; selon d'autres il n'est pas négligeable et l'action cancérogène de ces produits est fonction de la précocité et de la durée d'utilisation. Elle est également plus importante si cette utilisation est faite avant une grossesse menée à terme. Ainsi en est-il, par exemple, de l'étude dirigée par le Pr Shapiro de Boston [52] où sont comparées 3540 femmes atteintes de cancer du sein avec 4488 femmes-

témoins. Cette étude conclut à « l'évidence d'une association entre la pilule et une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes jeunes ». Il ne fait pas de doute non plus que l'accumulation de substances exogènes dans le sang entre la puberté et la première grossesse est responsable, au moins en partie, du développement de maladies malignes du sein.

➤ L'hormonothérapie post ménopause ou THS (traitement hormonal substitutif)

Le THS est indiqué chez la femme ménopausée dans le traitement des troubles associés à la carence en œstrogènes (bouffées de chaleur) et dans la prévention de l'ostéoporose. Il possède, en outre, des effets bénéfiques sur la maladie d'Alzheimer et l'ostéoporose. Ce traitement est associé sur le long terme à une augmentation des risques du cancer du sein particulièrement pour les carcinomes lobulaires [13].

Dans un communiqué du 8 août dernier, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé précise que « le risque du cancer du sein associé au THS est un risque connu qui figure dans les recommandations pratiques des spécialités présentes sur le marché français. »

Les risques sont différents selon que l'œstrogène est utilisé seul (risque relatif :1,3) ou associé à un progestatif (risque relatif :2) [6]. Il n'y a pas de différence significative entre les effets des formulations orales, transdermiques ou implantées. Cependant, la durée de traitement joue un rôle : 5ans de THS amèneraient 5 ou 6 cancers de plus pour 1000 femmes ; 10 années de traitement conduiraient à la survenue de 5 cancers supplémentaires pour 1000 femmes traitées par œstrogènes seuls et de 19 cas en cas de traitement combiné œstroprogestatif.

Chez les femmes en cours de traitement le risque relatif de cancer a été estimé à 1,66 par rapport à celles n'ayant jamais été traitées. Celui de décès à 1,22.

2. Facteurs de risque mineurs

2.1 L'alimentation

➤ Une consommation modérée d'alcool augmente le risque de cancer du sein. Ce risque augmente de 9% pour chaque 10g de consommation quotidienne d'alcool. On suspecte un effet sur le métabolisme des œstrogènes. Il a été démontré que l'alcool accroît le taux d'œstrogènes chez les femmes préménopausées et aussi chez les femmes ménopausées qui prennent des hormones de remplacement.

Des expériences¹ réalisées sur des animaux montrent que l'alcool accélère le développement du cancer du sein et qu'il stimule la croissance des cellules de la glande mammaire. Il est également établi que les femmes qui consomment de l'alcool ont un taux d'œstrogènes plus élevé, en particulier au moment de l'ovulation. Or, un taux d'œstrogènes élevé est considéré comme l'une des principales causes du développement de tumeurs mammaires.

➤ Un apport alimentaire énergétique trop important en graisses animales favoriserait l'apparition d'un cancer du sein en provoquant l'augmentation des fractions œstrogéniques circulantes : l'estrone et l'œstradiol (on constate que les femmes obèses font plus de cancers du sein que les autres). De même, un apport insuffisant en produits végétaux serait un facteur de risque, les femmes végétariennes étant particulièrement protégées.

2.2 Les rayons X et la mammographie

Le risque de cancer du sein existe pour les femmes de moins de trente ans en raison, d'une part de la susceptibilité glandulaire et d'autre part de la plus grande quantité de radiations nécessaire pour imager les seins habituellement très denses à cet âge.

Théoriquement les mammographies répétées augmentent le risque de cancer du sein ; mais elles sont nettement à l'avantage des vies épargnées : soit un cancer du sein provoqué pour un million d'examen contre cinquante vies épargnées. A noter que les rayons ultra violets ne provoquent pas de cancer du sein car ils sont totalement absorbés par la peau.

2.3 La maladie fibrokystique

La maladie ou état fibrokystique (MFK) se manifeste par la présence d'une nodosité (petite masse) associée à des douleurs ou à une sensibilité des seins. Elle est le plus souvent responsable des nodules du sein et des consultations pour une affection mammaire chez les femmes préménopausées. La maladie affecte surtout les femmes de 30 à 55 ans. La MFK se déclare par un ou plusieurs kystes formés d'une poche remplie de liquide. De consistance et de taille variable, mobiles, lisses, discrets, ils peuvent être sensibles et fermes à la palpation. Les kystes peuvent apparaître soudainement et augmenter de volume rapidement. Bien que

¹ article publié par L'Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies

sémiologiquement différents d'une tumeur, une investigation complète s'impose car un cancer peut y être enchâssé. La majorité des femmes atteintes de MFK ne courent pas un risque accru de cancer du sein. Néanmoins, il faut rester vigilant et effectuer une surveillance plus importante.

2.4 Le manque d'exercice physique

C'est un facteur trop sous estimé, non seulement par les patientes mais par les médecins eux-mêmes. La pratique d'une activité physique modérée mais régulière, permettrait de réduire le risque de cancer du sein en empêchant, entre autre, le surpoids. Comparées à des femmes moins actives, celles qui marcheraient au moins 10 heures par semaine auraient un risque réduit de 30% [43]. Et ceci, qu'elles présentent des facteurs de risques ou non, tels un antécédent familial ou l'absence de grossesse.

2.5 La taille à la naissance

Une équipe anglaise et suédoise [41] vient de publier une étude selon laquelle le poids et la taille à la naissance évalués par rapport à l'âge gestationnel seraient associés au risque de cancer du sein avant cinquante ans.

Ainsi, une première analyse montre que le risque de cancer du sein est multiplié par 3,5 chez celles qui pesaient 4 kg à la naissance, comparées à celles qui pesaient moins de 3 kg. Cependant un examen plus détaillé indique que le taux de croissance fœtale, évalué d'après le périmètre crânien selon l'âge gestationnel, est le principal élément associé au risque de cancer du sein après cinquante ans.

2.6 L'utilisation de pesticides

Une étude en cours du Professeur Charles Sultan de l'INSERM de la faculté de Montpellier a montré l'augmentation des cas de cancers du sein dans les régions où l'agriculture a recours à une utilisation massive de pesticides (notamment le sud). Ces composés chimiques présentent des activités hormonales qui peuvent interférer avec l'action des hormones naturelles en se

substituant à elles ou au contraire en aggravant leurs effets secondaires. Par leurs propriétés œstrogéniques ou antiandrogéniques, ils favoriseraient une maturité précoce des organes génitaux et à plus long terme un risque significatif de cancers du sein.

2.7 Le travail de nuit

Pour terminer, citons une étude récente [35] selon laquelle le travail de nuit pourrait augmenter jusqu'à 60% le risque de cancer du sein. Cette observation serait basée sur une perturbation hormonale due à des changements biologiques de rythme circadien. La lumière, pendant la nuit, empêcherait la production de mélatonine et augmenterait la production d'œstrogènes à l'origine d'un risque de cancer du sein.

3. Conclusion

Le risque le plus faible se retrouve chez une femme jeune, asiatique ou africaine sans antécédent de cancer du sein, au sein sans densité à la mammographie et étant de milieu simple, rural, ayant des règles tardives, des grossesses précoces et multiples, ayant allaité ses enfants et ne consommant pas d'alcool [Tableau 5].

Facteur	Groupe à risque	Groupe à faible risque
	<i>Risque le plus élevé</i>	
Age	Elevé	Jeune
Pays	Amérique du Nord	Asie, Afrique
Deux parents du 1 ^{er} degré ayant eu un cancer du sein avant l'âge de 45 ans	Oui	Non
Antécédent personnel de cancer du sein	Oui	Non
	<i>Risque élevé</i>	
Hyperplasie atypique	Oui	Non
Densité nodulaire à la mammographie	>75% du volume mammaire	0% du volume mammaire
Un parent du 1 ^{er} degré ayant eu un cancer du sein	Oui	Non
Irradiation thorax haute dose	Oui	Non
Ovariectomie avant 35 ans	Non	Oui
	<i>Risque patent</i>	
Catégorie socio-économique	Elevée	Basse
Lieu de résidence	Urbain	Rural
Age à la première grossesse à terme	> ou = à 30	<20
Age aux premières règles	<12	>14
Age à la ménopause	> ou = à 55	<45
Obésité post ménopause	Obèse	Mince
Parité	Nullipare	Multipare
Allaitement	Non	Plusieurs années
Contraceptifs oraux	Oui	Non
Traitement hormonal substitutif	Oui	Non
Taille	Grande	Petite
Antécédent de cancer (endomètre, ovaire..)	Oui	Non
Consommation d'alcool	Oui	Non

Tableau 5 : Risque de cancer du sein en fonction des différents facteurs

D. DIAGNOSTIC

L'étiologie du cancer du sein est encore mal connue. Elle semble multifactorielle et favorisée par des facteurs de risque bien identifiés.

1. Interrogatoire

Il précise les circonstances de découverte et les facteurs de risque de la patiente. Il faut alors préciser les antécédents médicaux, chirurgicaux, gynécologiques et surtout les antécédents familiaux.

Les circonstances de découverte sont variables : tumeur, douleur, modification cutanée telle qu'une rétraction ou une inflammation, écoulement mammelonnaire, invagination unilatérale du mamelon, adénopathie isolée ; tous ces signes pouvant être isolés ou associés.

2. Diagnostic clinique

L'examen des seins et des aires ganglionnaires doit être systématique. Il doit être bilatéral, au mieux réalisé en première phase du cycle lorsque la patiente est encore réglée.

On recherche une asymétrie, une déformation ou une modification du galbe du sein. Le cancer peut se manifester par des anomalies de surface telles que des rides cutanées, un aspect granuleux ou des signes d'inflammation. On peut sentir à la palpation la présence d'un nodule cutané accompagné dans les cas avancés d'une ulcération. Enfin, le mamelon peut présenter des anomalies telles qu'une rétraction, une déviation de son axe ou une érosion. Le caractère mal limité, l'adhérence à la peau à un plan profond et la présence d'adénopathies sont des causes d'examen approfondi.

Différents cancers sont identifiés selon leur topographie ; on utilise une visualisation du sein en quadrants pour faciliter la localisation de la tumeur :

- Le cancer du prolongement axillaire, le long du bord inférieur du grand pectoral et qui adhère à la peau.
- Le cancer du sillon sous mammaire. Il est difficile à mettre en évidence chez la femme obèse.

- Le cancer des quadrants externes qui diffuse sur les ganglions axillaires
- Le cancer des quadrants internes ou cancer central qui diffuse vers les chaînes axillaires et mammaires internes.
- Les cancers bilatéraux ou multifocaux.

Le diagnostic de cancer du sein repose sur le triplet : examen clinique, mammographie et examen cytologique qui, lorsque les trois examens sont concordants permet de poser le diagnostic de cancer du sein dans 99% des cas.

3. Examens complémentaires

3.1 Examen biologique

On réalise une numération de formule sanguine ainsi que le dosage des récepteurs hormonaux : RO (récepteur aux œstrogènes) et RP (récepteur à la progestérone). Le congrès Eurocancer 2003 a souligné en outre, la nécessité de détecter la protéine HER2 lors du diagnostic, un tel « dépistage » permettrait de ne plus engager des femmes dans des prises en charge inefficaces [18].

3.2 Examen gynécologique complet

On réalise un frottis cervico-vaginal et une échographie.

3.3 Mammographie

C'est une radiographie du sein qui a un rôle capital pour le diagnostic des tumeurs mammaires. C'est une exploration simple mais qui nécessite un appareillage spécialisé et une interprétation rigoureuse.

Elle a trois objectifs :

- illustrer une maladie mammaire maligne ou bénigne,

- en surveiller l'évolution sous traitement,
- révéler des lésions qui échappent à l'examen clinique en raison de leur petite taille ou de leur siège.

Mécanisme :

Une anode de molybdène possède un faisceau de rayon qui révèle de faibles différences de contraste entre la peau, la glande mammaire et le tissu adipeux.

Selon la prédominance du tissu fibroglandulaire ou du tissu adipeux, le sein apparaît dense, clair ou irrégulier. Les tumeurs se traduisent par une opacité à contours flous ou épineux (spiculaires) par des microcalcifications isolées ou associées à l'opacité, par une simple désorganisation architecturale normale du sein, par des plages plus denses que du côté opposé [Figures 13 et 14].

Quand pratiquer cet examen ?

Il est inutile avant 25 ans,

Entre 25 et 40 ans : son intérêt est limité par la forte densité de la glande mammaire,

Entre 40 et 50 ans : il est prescrit en fonction des indications cliniques,

Après 50 ans : il devrait être systématique tous les deux ou trois ans.

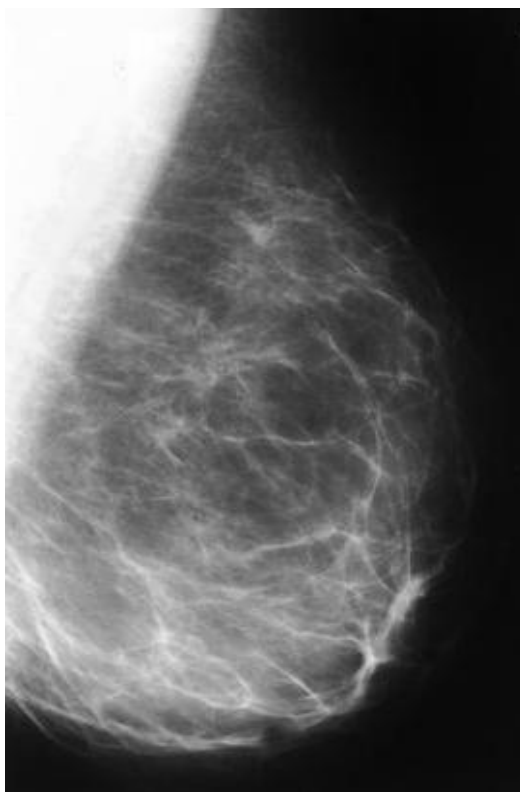


Figure 13 : Image normale

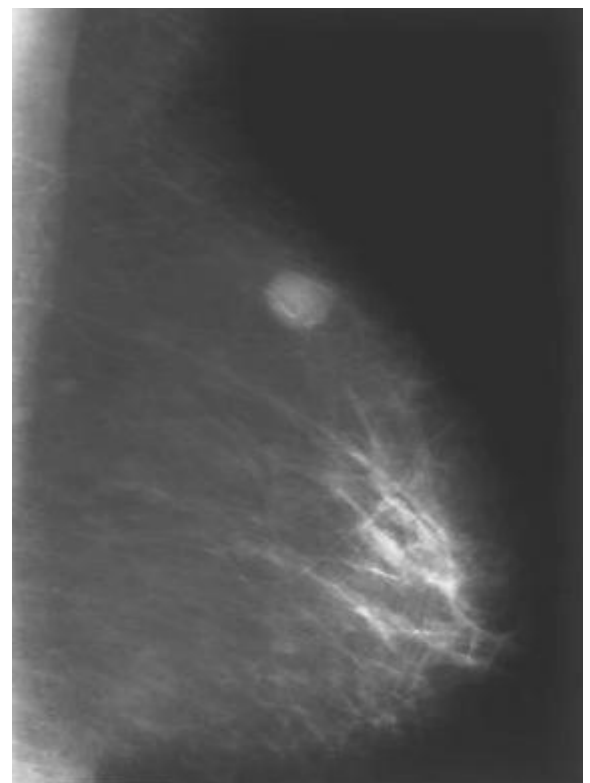


Figure 14 : Fibroadénome

3.4 Echographie mammaire

Elle permet, en deuxième intention, de préciser une image mammographique douteuse. On évoque une tumeur maligne devant des contours flous et irréguliers. Elle donne de meilleurs résultats chez la femme jeune à seins denses.

3.5 Imagerie par résonance magnétique

Ce n'est pas un examen de routine. Il reste à évaluer lorsque la mammographie et l'échographie ne peuvent éliminer la multifocalité.

3.6 Examen cytologique

Quand fait-on une biopsie du sein?

La raison est toujours identique : l'ignorance ou l'incertitude. Lorsqu'un médecin ne peut pas, par les moyens habituels, se prononcer sur la nature d'une grosseur, d'un écoulement ou d'une image radiologique, il peut préconiser une biopsie qui permettra de préciser s'il s'agit ou non d'une lésion cancéreuse. Toutefois l'examen cytologique ne permet pas de préciser le caractère in situ ou infiltrant d'une prolifération maligne, exception faite des cas où la cytoponction d'un ganglion satellite affirme la métastase ganglionnaire.

On peut réaliser des microbiopsies : (on obtient alors des carottes tissulaires prélevées, permettant un diagnostic histologique) ou encore des macrobiopsies avec un mammotome (le principe est identique avec prélèvements tissulaires sous guidage échographique ou stéréotaxique sur une table dédiée, mais la quantité de matériel prélevé est supérieur rendant ainsi cet examen plus performant) ou un Mibb (Minimal Invasive Breast Biopsy).

3.7 Examen histologique

Il fait suite à l'examen cytologique et permet d'identifier les prélèvements.

3.8 Galactographie

La galactographie (opacification d'un canal galactophore) est un examen radiologique complémentaire, utilisé en cas d'écoulement spontané unilatéral et uniorificiel, non élucidé par l'examen clinique, mammographique et échographique. L'intérêt de cet examen est plus topographique que diagnostique, l'indication chirurgicale étant prise sur les signes cliniques.

4. Bilan d'extension

Il n'y a pas d'indication à réaliser un bilan d'extension avant la confirmation du diagnostic d'un carcinome infiltrant.

4.1 Bilan d'extension clinique

➤ Extension locale : site de la lésion, diamètre, aspect macroscopique, fixité par rapport à certains organes de voisinage.

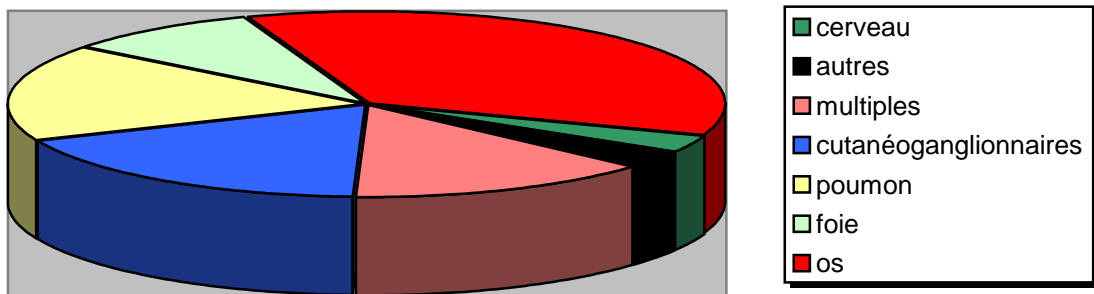
➤ Extension régionale : recherche de ganglions homolatéraux et/ou controlatéraux, en appréciant le siège, le diamètre, la fixité par rapport à la peau, aux muscles.

➤ Recherche de métastases :

On sait que le risque de dissémination métastatique initial est globalement de 9%, intéressant essentiellement le squelette, les poumons [45] et les ganglions [Annexe 1].

Lors du suivi, les localisations métastatiques [Figure 15] se répartissent comme suit :

Figure 15: Répartition des localisations métastatiques



On recherche les métastases :

- Hépatiques grâce à un bilan biologique (γ GT, PAL, Transaminases, bilirubine) et une échographie du foie.
- Osseuses grâce à une scintigraphie osseuse du corps entier.
- Pulmonaires par une radiographie thoracique et un scanner en cas d'anomalie.
- Cutanées par un examen clinique de la peau.
- Cérébrales par un examen neurologique et éventuellement un scanner cérébral.
- Ovariennes grâce à une échographie.

4.2 Bilan d'extension paraclinique

Une fois le diagnostic de cancer du sein posé, on recherche :

- les taux de marqueurs CA 15-3 et ACE pour poser des valeurs de base.
- l'expression des récepteurs hormonaux à l'œstrogène (RO) et à la progestérone (RP) indiquant s'il s'agit d'un cancer hormonodépendant ou non,
- le typage du récepteur HER2 ; ces deux derniers paramètres influençant les traitements à venir.

Les examens envisagés doivent faire partie d'un protocole tenant compte de la sensibilité, de la spécificité, du caractère invasif ou non, du coût.

4.3 Conclusion

Une étude [65] semble indiquer que l'utilisation de la TEP (Tomographie par Emission de Positons) est un outil diagnostique fiable et meilleur que l'imagerie classique, pour détecter la récurrence du cancer du sein. C'est une technique d'imagerie qui présente plusieurs avantages pour localiser les tumeurs en raison notamment de sa haute résolution et de sa sensibilité. Elle apporte des informations fonctionnelles (quantification du processus tumoral en rapport avec la prolifération cellulaire maligne, différenciation entre tissu métaboliquement actif et tissu cicatriciel) qui complètent les informations anatomiques obtenues en IRM. La TEP a également aidé à mieux estimer le temps de rémission.

5. Diagnostic différentiel

Une tumeur du sein n'est pas forcément un cancer. Elle peut être également :

- un kyste, facilement reconnu par sa ponction,
- un adénofibrome radiologiquement bien limité et qui survient chez la jeune fille et la jeune femme,
- une mastite aiguë infectieuse, à germes banaux ou à bacille de KOCH dont l'examen bactériologique positif en apporte la preuve,
- une maladie de Reclus,
- une cystanécrose superficielle,
- une ectasie galactophorique sécrétante.

6. Evolution

6.1 Envahissement métastatique

Les facteurs prédictifs de l'évolution métastatique sont multiples et ont un poids pronostique variable. Les principaux sont de nature clinique et histologique : âge jeune, taille tumorale, nombre de ganglions envahis [Annexe2].

6.2 Survie globale

Une dissémination du cancer à plusieurs organes est significativement corrélée en unifactoriel, à une survie globale et sans récurrence courte. La survie globale est de 65% à 5 ans et de 50% à 10 ans, tous stades confondus. Elle dépend notamment de la taille de la tumeur et de l'atteinte ou non des ganglions.

Elle est de 80% pour les tumeurs de moins de 2 cm et sans atteinte ganglionnaire, 40% pour les tumeurs inférieures à 3 cm avec atteinte ganglionnaire, 20% pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire et supérieures à 4 cm [36].

E. TRAITEMENT

La démarche thérapeutique doit tenir compte à la fois de la nécessité d'un traitement local et d'un traitement général. Les protocoles utilisés dans le traitement du cancer du sein varient selon le degré d'évolution de la tumeur (métastases ou non), de l'expression des récepteurs hormonaux sur les membranes des cellules cancéreuses, mais aussi de l'âge de la patiente et de son état général.

Stratégie thérapeutique

- La chirurgie est indiquée d'emblée lorsque la tumeur est inférieure à trois centimètres environ : on procède alors à une tumorectomie et une irradiation de l'ensemble du sein.
- Quand la tumeur est supérieure à trois centimètres, un traitement préopératoire par chimiothérapie ou radiothérapie permet de réduire d'abord le volume du cancer. Si le volume résiduel est suffisamment petit, on propose un traitement conservateur du sein. Sinon, la mammectomie est indiquée, suivie d'une reconstruction mammaire.
- L'analyse post opératoire de la tumeur et éventuellement celle des ganglions axillaires guide le praticien dans le choix des traitements ultérieurs locorégionaux (radiothérapie) et généraux (chimiothérapie et hormonothérapie).

1. La chirurgie

L'exérèse comprend trois interventions : mammectomie, tumorectomie, curage axillaire.

1.1 Mammectomie

Ce fut longtemps la seule arme thérapeutique en cas de cancer du sein. Elle est actuellement réservée aux cas où un traitement conservateur n'est pas réalisable. On réalise aujourd'hui une mammectomie radicale modifiée qui enlève la totalité de la glande, l'aréole, le mamelon et une partie de la peau du sein¹. Elle est associée à un curage axillaire pour tous les carcinomes infiltrants.

1.2 Tumorectomie

Lorsque le volume de la tumeur et du sein le permet, un traitement conservateur est réalisé par incision directe en regard de la tumeur, incision péri-aréolaire ou sous-mammaire. Le but est d'obtenir une ablation complète de la tumeur et des berges d'exérèse en tissu sain.

1.3 Curage axillaire

Le curage a deux objectifs : traiter les éventuels ganglions envahis, mais aussi diagnostiquer un envahissement ganglionnaire infraclinique afin d'orienter les traitements post-opératoires. Le curage prélève une dizaine de ganglions situés dans la partie basse et moyenne de l'aisselle. Mais cette technique n'est réalisée qu'après avoir procédé à la technique du « ganglion sentinelle ». On injecte soit une substance émettant un rayonnement, soit un colorant bleu, soit l'association des deux au sein du système lymphatique. En quelques minutes, ils se concentrent dans le ou les premiers ganglions qui drainent la tumeur appelés : ganglions sentinelles. On ne réalise alors un curage axillaire que si son analyse révèle la présence de cellules cancéreuses. Les ganglions prélevés sont transmis au laboratoire d'anatomopathologie.

¹ Il faut distinguer la mammectomie qui consiste en l'ablation du sein, de peau, de muscle pectoral et de tissu ganglionnaire de l'aisselle ; à une mastectomie qui, elle, représente l'ablation simple du sein.

2. La radiothérapie

Il existe trois zones à irradier dans le cancer du sein. Ce sont la glande mammaire en cas de traitement conservateur, la paroi thoracique après mammectomie et les aires ganglionnaires.

2.1 La glande mammaire

L'énergie utilisée est celle du cobalt ou des rayons X de 4 à 6 Méga volts. La durée de traitement est de six semaines à raison de cinq séances par semaine.

2.2 La paroi thoracique

L'irradiation de la paroi thoracique traite un quadrilatère qui englobe la cicatrice de mammectomie, la peau et les muscles thoraciques.

2.3 Les aires ganglionnaires

Les volumes ganglionnaires à traiter sont la chaîne mammaire interne et les chaînes sous- et sus-clavières, plus rarement les ganglions axillaires (qui sont traités par curage axillaire).

3. La chimiothérapie

Les tumeurs du sein sont considérées comme relativement chimiosensibles. De nombreuses molécules cytotoxiques sont efficaces en monochimiothérapie et plusieurs associations induisent un taux de réponse, en phase métastatique, supérieur à 60%. Cependant, le cancer du sein métastatique reste encore une maladie incurable. Il faut de plus souligner que chaque molécule ou chaque type de protocole possède une toxicité aiguë ou retardée propre.

3.1 Place dans le traitement

La chimiothérapie peut précéder ou suivre le geste chirurgical ; précéder, suivre ou accompagner la radiothérapie. Elle est dite néoadjuvante quand elle précède l'une de ces deux solutions. Si elle les suit, elle est adjuvante.

L'intérêt d'une chimiothérapie première (précédant l'exérèse chirurgicale) est discutée. Elle peut favoriser la sélection de cellules résistantes à l'agent anticancéreux et exposer la patiente à un risque de sur- ou de sous-traitement compte tenu de l'uniformisation des protocoles de traitement anticancéreux. En revanche, elle limite la dissémination des métastases et réduit le volume tumoral en vue d'un traitement conservateur du sein.

3.2 Efficacité et tolérance

Tous les anticancéreux n'ont pas la même efficacité. Certaines molécules, mieux tolérées et plus efficaces, sont indiquées en première intention, notamment le 5-fluoro-uracile (5-FU), la doxorubicine (Adriblastine) et d'autres anthracyclines, des agents alkylants comme le cyclophosphamide (Endoxan), des dérivés de synthèse des alcaloïdes de la pervenche comme la vinorelbine (Navelbine). Ces médicaments ont tous un taux de réponse objectif variant entre 75 et 85% lorsque les tumeurs sont de taille réduite. Leur toxicité aiguë concerne essentiellement la formule sanguine.

Les taxanes réservés à l'usage hospitalier, ont constitué l'une des innovations thérapeutiques majeure des années 90. Le paclitaxel (Taxol) est obtenu par hémisynthèse, tout comme le docétaxel (Taxotère). Ils inhibent la mitose en bloquant la dépolymérisation des microtubules. Néanmoins, ils donnent lieu à des résistances de type MDR (*multidrug resistance*).

Les molécules les plus souvent retrouvées sont regroupées par famille, bien que ces produits n'aient pas tous une efficacité identique au sein d'une même classe de médicaments [Tableau 6].

FAMILLES						
MOLECULES	Vinca- alcaloïdes	Anthracyclines	Antimétabolites	Alkylants	Inhibiteurs topoisomérase II	Taxanes
	.Vinorelbine (Navelbine)	.Doxorubicine (Adriablastine)	.Antifoliques (methotrexate)	.Ifosfamide (HoloXan)	.VM 26 .Etoposide ou VP 16 (Vépeside)	.Paclitaxel (Taxol)
	.Vindésine (Eldisine)	.Epirubicine (Farmorubicine)	.Antipyrimidique (fluoro-uracile)	.Cyclophosphamide (Endoxan)		.Docétaxel (Taxotere)
	.Vinblastine (Velbé)	.Pirarubicine (Théprubicine)		.Melphalan (Alkeran)		
	.Vincristine (Oncovin)	.Mitoxantrone (Novantrone)				

Tableau 6: Regroupement des principales molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein

3.3 Protocoles

Une vingtaine de protocoles de chimiothérapie [Tableau 7], souvent appliqués en hôpital de jour sont reconnus. Ils associent plusieurs cytotoxiques, une des combinaisons de référence en traitement adjuvant étant le CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluoro-uracile). Le rythme d'administration et la posologie de chaque drogue sont variables et propres à chaque protocole. Les taxanes sont administrés aux patientes en échec thérapeutique ou ne pouvant recevoir des anthracyclines¹. Le paclitaxel comme le docétaxel donnent des taux de réponse

¹ Dans l'AFP de février 2003, le Professeur Fumoleau, directeur adjoint du centre anticancéreux de Nantes annonce une nouvelle stratégie thérapeutique dans la prise en charge des patientes atteintes au stade

objective de plus de 55% contre 40 à 43% pour les anthracyclines de référence. Ils sont associés à un ou deux autres agents cytotoxiques.

Les protocoles d'intensification de dose visent à administrer de très fortes posologies d'agents anticancéreux sous protection de médicaments limitant les effets neutropéniants du traitement. Ces protocoles ont d'autant plus d'intérêt que la masse tumorale est réduite. Ils peuvent augmenter l'efficacité du traitement sur les tumeurs dont la cinétique de développements est rapide. En pratique, l'intensification s'adresse aux tumeurs sensibles à la chimiothérapie conventionnelle dans le traitement des cancers inflammatoires, des formes avec extension ganglionnaire ou en complément du traitement palliatif des cancers métastatiques.

Nom du Protocole	Composition	Doses	Voie	Administration
FAC	Adriamycine	50 mg/m ²	IV	J1/3 semaines ¹
	Cyclophosphamide	500 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
	Fluoro-uracile	500 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
CMF	Cyclophosphamide	600 mg/m ²	IV	J1 et J8/4 semaines ¹
	Méthotrexate	40 mg/m ²	IV	J1 et J8/4 semaines
	Fluorouracile	600 mg/m ²	IV	J1 et J8/4 semaines
AC	Adriamycine	50 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
	Cyclophosphamide	500 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
VMM	Téniposide (VM26)	100 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
	Méthotrexate	25 mg/m ² /j	IV	J2 et J3/3 semaines
	Mitomycine C	10 mg/m ²	IV	J2/3 semaines
EC	Epirubicine	120 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
	Cyclophosphamide	600 mg/m ²	IV	J1/3semaines

Tableau 7 : Principaux schémas thérapeutiques utilisés dans le cancer du sein

métastatique. L'association du taxotère et de la capécitabine allonge d'environ 6 mois la durée de vie des patientes alors qu'une chimiothérapie à base d'anthracycline aurait échoué.

¹ La molécule est administré le premier jour du cycle de 3 semaines ; ainsi de suite pendant 6 cycles.

Ces produits sont utilisés en association de 2 ou plus souvent 3 drogues. Les cycles sont répétés tous les 21 jours. En adjuvant, 6 cycles au total sont délivrés. En phase métastatique, la durée de la chimiothérapie varie bien évidemment en fonction de la réponse. Néanmoins, il est communément admis qu'il n'est pas nécessaire de poursuivre une chimiothérapie au-delà de 8 cycles.

4. L'hormonothérapie

La première hormonothérapie est apparue en 1896, date à laquelle, Beatson a proposé de réaliser une ovariectomie à des patientes présentant un cancer du sein métastatique. Grâce à la découverte des récepteurs hormonaux en 1960, les moyens et les indications de l'hormonothérapie se sont affinés. Plusieurs types de traitement sont actuellement disponibles pour le clinicien lorsqu'il s'agit d'un cancer hormono-dépendant.

Il y a deux possibilités d'agir sur le plan hormonal : soit par suppression de la sécrétion œstrogénique par castration chez la femme de moins de 50 ans ; soit par administration d'un antiœstrogène : le tamoxifène.

4.1 Hormonothérapie soustractive : la castration

Longtemps représentée par la castration chirurgicale ou radiothérapique, elle est actuellement le plus souvent réalisée grâce aux analogues de la LH-RH (Zoladex[®], Décapeptyl[®], Enantone[®]). Les résultats de ces différentes méthodes sont semblables : 35 à 40 % de réponses objectives en phase métastatique chez les femmes pré-ménopausées.

4.2 Hormonothérapie additive

a. Le tamoxifène

Le tamoxifène (Nolvadex[®], Tamofène[®], Oncotam[®], Kessar[®]) est la molécule le plus couramment utilisée en matière de cancer du sein que ce soit en phase adjuvante ou métastatique. Il s'agit d'un anti-œstrogène qui agit en se fixant aux récepteurs cytosoliques

¹ Le CMF est administré le premier et le huitième jour du cycle de 4 semaines.

des œstrogènes de la cellule tumorale. Il est actuellement utilisé à la posologie de 20 mg/j en une ou deux prises. Le tamoxifène est utilisé généralement chez la femme ménopausée.

Le tamoxifène est un produit remarquablement bien toléré. Le pourcentage de patientes interrompant le traitement pour effets secondaires (bouffées vasomotrices, métrorragies, nausées) est de l'ordre de 3 %.

b. Les progestatifs

Ils sont représentés essentiellement par l'acétate de médroxyprogestérone (Farlutal[®], Prodason[®]) et l'acétate de mégestrol (Megace[®]). Le taux de réponse objective varie entre 30 et 50 %. Les effets secondaires observés sont généralement une rétention hydrosodée avec prise de poids. Le risque de thrombophlébite doit être considéré chez la femme à risque.

c. Les antiaromatases

Une seule molécule était autrefois disponible : l'aminogluthétimide (Orimétène[®]). Il est préférable de l'associer systématiquement à l'hydrocortisone compte-tenu de l'effet anticorticosurrénalien. Il n'est actif que chez la femme ménopausée. Il agit en inhibant l'aromatase périphérique des androgènes en œstrogènes. Les effets secondaires surviennent souvent en début de traitement. Ils sont, le plus souvent, d'ordre neurologique (somnolence, vertiges) ou à type de rashes cutanés et de nausées. Actuellement est disponible également, le Formestane (Lentaron[®]), antiaromatase de 2^{ème} génération. Chez la femme ménopausée, le Formestane par voie IM aux doses de 250 mg tous les 15 jours réduit les œstrogènes circulants de 60%. L'adjonction de corticoïdes n'est plus nécessaire. Un certain nombre de nouveaux antiaromatases sont à l'étude.

4. Immunothérapie

Il existe trois générations d'anticorps monoclonaux utilisés [Figure 16], du murin vers l'humain, afin d'éviter chez le patient une réponse de type HAMA (*human antimouse antibodies*) faussant les résultats et perturbant certains dosages.

- Ac murin entier, très immunogène, haute affinité (a)
- Ac chimérique (fraction murine : 33%), peu immunogène, haute affinité (b)
- Ac humanisés (fraction murine : 10%), non immunogène, faible d'affinité (c)

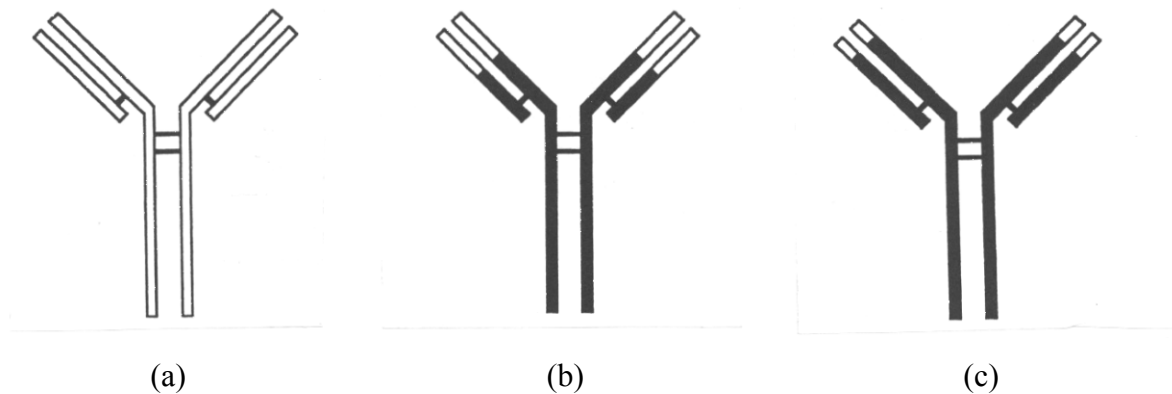


Figure 16: Trois générations d'anticorps monoclonaux

Le trastuzumab (Herceptin[®]) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe IgG1, produit en continu par des cellules de mammifère (CHO) en culture. Ce dernier est dirigé contre le récepteur HER de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (EGF), ce qui inhibe la prolifération des cellules tumorales qui surexpriment HER2 [21]. C'est, de plus, un puissant médiateur cytotoxique cellulaire-dépendant qui s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses : il se lie sélectivement à l'oncoprotéine HER-2/neu en formant un complexe immun qui sera reconnu et détruit par les cellules effectrices (« natural killers », monocytes, macrophages).

L'herceptin[®] est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, s'il y a une surexpression du récepteur Her2/neu. Plus fréquent chez les femmes jeunes, ces cancers peuvent présenter une agressivité et une évolution plus défavorable. N'étant pas dépendants des hormones pour leur développement, ils sont moins sensibles aux traitements classiques de chimiothérapie ou d'hormonothérapie. Dans le cadre d'une étude présentée par le professeur Marty de l'institut Gustave Roussy [18] lors de l'ECCO 2003, 188 femmes atteintes d'un cancer ont été recrutées entre 2000 et 2002. La moitié a été traitée par l'association trastuzumab et docetaxel et l'autre par le docetaxel seul. Résultats : le premier groupe a montré un taux de réponse de 61% contre 36% pour le second et le taux de survie moyen a respectivement été de 24 mois contre 13 mois.

C'est un médicament de liste I, réservé à l'usage hospitalier. Ce traitement semble généralement bien toléré, toutefois il faut souligner une cardiotoxicité particulièrement grave du fait d'une présence plus importante des récepteurs HER2 notamment au niveau des cellules cardiaques. Cette toxicité cardiaque est augmentée par l'administration conjointe

d'anthracycline. De rares cas de thrombopénie provoquée par l'association Herceptin[®]/anticoagulant de type warfarine ont également été rapportés. Le mécanisme pourrait être une liaison compétitive avec l'albumine circulante.

L'herceptin[®] est donc une molécule qui s'avère d'un grand intérêt en améliorant le pronostic du carcinome mammaire surexprimant HER2. Cependant, non dénuée de toxicité et d'un coût non négligeable, l'administration de cette molécule exige une surveillance importante.

A la suite de ces différents traitements, plusieurs techniques de reconstruction mammaire sont à envisager : soit une reconstruction totale par prothèse après mammectomie, soit une reconstruction partielle par lambeaux du grand dorsal après traitement conservateur.

6. Facteurs prédictifs de récurrence

Ce risque local est soit mammaire après traitement conservateur, soit pariétal après mastectomie.

6.1 Après traitement conservateur

Selon les séries publiées, les récurrences locales à 5ans [56] après traitement conservateur varient de 4 à 8 % et sont à 12 ans de 10% [Annexe 3].

6.2 Après mastectomie

Les risques locaux les plus fréquents sont retrouvés dans ces situations:

- Envahissement ganglionnaire axillaire
- Taille tumorale (malgré une chimiothérapie adjuvante):
 - 8 à 10% pour T1
 - 9 à 18% pour T2
 - 19 à 32% pour T3
- Envahissement de l'aponévrose du pectoral et par extension du mamelon et du revêtement cutané.

➤ Age jeune.

La surveillance, de plus haute importance, doit être focalisée sur l'évaluation des résultats du traitement, le dépistage des rechutes, le traitement des effets secondaires et la réinsertion psychoaffective et socioprofessionnelle.

7. Prise en charge et conseils à la patiente

La lutte contre le cancer passe aussi, par une hygiène de vie au quotidien, des conseils pratiques qu'il est bon de rappeler aux patientes.

7.1 Modifier ses habitudes alimentaires

- Prendre des repas légers plusieurs fois par jours prévient les nausées, les vomissements, les maux de ventre, les ballonnements induits par nombre de cytotoxiques. Privilégier laitages, fromages, fruits et légumes frais, potages, glace ; éviter graisses, fritures, charcuterie, épices et sucrerie en grande quantité.
- Boire beaucoup et lentement mais en dehors des repas. Proscrire l'alcool.
- Avec l'altération de l'odorat et du goût, on n'apprécie plus forcément les mêmes aliments qu'avant le traitement : il faut donc manger selon l'envie.
- Eviter autant que possible d'inhaler des odeurs désagréables comme les parfums trop forts, le tabac, les désodorisants d'atmosphère et les odeurs de cuisine.

7.2 Nausées et vomissements

Prendre des notes sur les circonstances de survenue des nausées et vomissements suivant l'administration de la chimiothérapie : horaires de survenue, durée totale des troubles et troubles associés (perte d'appétit, de poids) ; les communiquer au médecin en vue d'une administration, lors d'une prochaine chimiothérapie, de médicaments contre les nausées et vomissements.

7.3 Effets secondaires

Lutter contre les effets secondaires, en particulier, contrer les effets digestifs des chimiothérapies par des règles d'hygiène de vie limitant diarrhées, constipation, mucite buccale.

7.4 Fièvre

Signaler tout épisode fébrile ($>38^{\circ}\text{C}$) au médecin.

7.5 Chute de cheveux

L'alopécie peut être réduite par le port d'un casque réfrigérant pendant l'administration de la chimiothérapie. Elle n'est pas constante et toujours réversible.

F. PRÉVENTION

Beaucoup confondent prévention primaire et prévention secondaire. Caractérisons donc ces deux concepts. D'abord la prévention primaire vise à ce que la maladie n'apparaisse pas. Elle contrecarre directement l'initiation ou la promotion du cancer. Par ailleurs, la prévention secondaire ou dépistage a pour but de détecter la maladie le plus tôt possible, à un stade très précoce afin d'optimiser les traitements. Pour augmenter la survie au cancer du sein, ces deux formes de prévention sont essentielles et doivent être suivies le plus fidèlement possible.

1. Prévention primaire

La prévention primaire se situe en amont de la maladie. Elle est à la portée de tous car il s'agit en effet de modifier ses habitudes. Son but est de diminuer les risques de formation de cancer en supprimant l'exposition aux facteurs de risque ou en se protégeant contre l'action de ces facteurs.

1.1 Les habitudes alimentaires

Certaines études épidémiologiques sur l'humain et expérimentales chez l'animal démontrent que ce sont surtout les graisses saturées animales qui sont responsables des cancers. Les graisses d'origine végétale le sont moins. Une réduction de 10 à 20% des calories apportées sous forme lipidique serait suffisante pour diminuer la fréquence des cancers du sein, en particulier celui de la femme post ménopausée. Il est donc recommandé de manger moins de gras animal, de viande rouge comme le bœuf, de porc, d'agneau (en particulier l'acide linoléique), moins de fritures, moins de calories vides (sucres raffinés, pâtisseries).

Cependant, ne pas éviter fruits et légumes. Les légumes oranges et jaunes comme les carottes, fèves de soja, navets, légumes verts et même thé vert, constituent une source riche en vitamine A dont l'action anticancérogène est connue. La vitamine A serait encore plus efficace contre le cancer lorsque sa source provient des aliments plutôt que des médicaments.

Les agrumes renferment de la vitamine C qui agit comme antioxydant en bloquant la transformation des nitrites en nitrates qui se retrouvent dans certains agents cancérogènes.

Les grains entiers, les fèves séchées, légumes et fruits contiennent tous de la vitamine E, antioxydant agissant comme protecteur de certaines formes de cancers.

Le sélénium qui agit également comme antioxydant se trouve dans les fruits de mer, viandes, grains entiers et tomates.

Une cuisine simple est aussi recommandée (absence de fritures et de grillades). Pour les légumes, les cuissons prolongées dans l'eau ont tendance à les priver de leurs vitamines.

En définitive, au point de vue nutritif, il est recommandé d'avoir une alimentation équilibrée et bien variée.

1.2 L'exercice physique et la prévention

L'activité physique constitue l'un des meilleurs moyens de rester en bonne santé. Il favorise non seulement les muscles et les os mais tient aussi le corps en forme en aidant à conserver un poids corporel normal, régulariser le système hormonal ainsi que plusieurs processus biologiques apportant un état général équilibré, une bonne homéostasie. L'exercice physique tend à diminuer le taux d'œstrogènes dans la circulation sanguine, retardant ainsi l'âge des

premières menstruations chez les filles. Cette diminution d'œstrogène sanguin stimule le système immunitaire.

1.3 Un sommeil naturel

Il est important de dormir normalement à des heures fixes sans prendre de tranquillisants. Ces médicaments en agissant au niveau du système nerveux central peuvent influencer la sécrétion de prolactine, qui, d'après certains auteurs, pourrait être incriminée dans le développement de certaines tumeurs du sein.

1.4 Les défenses immunitaires et la prévention

De saines habitudes et un mode de vie équilibré avec, si possible, un certain contrôle du stress, constituent les meilleures défenses contre la maladie en général et le cancer en particulier.

1.5 La chimio-prévention

La prévention primaire à l'aide de médicaments en est encore au stade expérimental et s'adresse surtout aux patientes à risque élevé. Plusieurs approches dans ce sens sont examinées : l'une consiste à utiliser à haute dose la vitamine A qui comprend des rétinoïdes, jumelée ou non, à un régime hypolipidique. Une autre approche est hormonale et consiste en l'utilisation du tamoxifène.

2. La prévention secondaire

La prévention secondaire ou dépistage, se définit comme l'application d'un test à des sujets qui ne se perçoivent pas atteints de la maladie recherchée. Son but est de détecter le cancer du sein à un stade le plus précoce possible, idéalement infraclinique. Il permet de gagner au minimum un an sur l'évolution naturelle de la maladie. En effet, une année correspond à trois

à cinq temps de doublement en volume. Il faut donc au moins 18 mois pour que le diamètre soit doublé. Diagnostiquer la tumeur alors qu'elle est petite, offre de multiples avantages :

- si elle doit être traitée par chirurgie, celle-ci sera non mutilante,
- si elle doit être traitée par d'autres thérapies, la tumeur répondra mieux et plus rapidement.

Il existe trois principales techniques de dépistage précoce : l'auto examen des seins, l'examen clinique et la mammographie.

2.1 L'Auto Examen des Seins

Son efficacité est évidente [Tableau 8] : il suffit de savoir que chez les femmes qui ne pratiquent pas cette technique, la grosseur moyenne de la tumeur lors de la première consultation médicale est de quatre centimètres alors qu'elle n'est que de deux chez celles qui pratiquent mensuellement l'AES [22].

Age	AES	Fréquence	Examen médical
20 ans et plus	7 à 10 jours après les règles	1 fois par mois	1 fois par an par un médecin
Femmes ménopausées	le 1 ^{er} du mois	1 fois par mois	1 fois par an par un médecin

Tableau 8: Fréquence conseillée de l'Auto examen des seins

2.2 L'examen clinique réalisé par le médecin

Il consiste, lors d'éventuels doutes de la patiente, en un examen rigoureux :

- interrogatoire
- palpation
- orientation vers les examens nécessaires

2.3 La mammographie

Elle doit être pratiquée de façon régulière [Tableau 9] :

Age	Fréquence
Femme à risque	A partir de 30 ans une fois par an
40 à 74 ans	Une fois tous les deux ans

Tableau 9: Fréquence conseillée de la mammographie

L'examen clinique peut déceler les tumeurs de dix millimètres de diamètre et la mammographie, quant à elle, peut montrer une tumeur de cinq millimètres, donc gagner facilement une année sur le diagnostic.

En terme de dépistage, seule la mammographie a montré une réduction de la mortalité du cancer du sein[47]¹.

Evoquons, pour terminer, ce qui pourrait être une future technique de diagnostic selon un groupe de scientifiques américains : l'élastographie. Cette technique d'imagerie médicale se basant sur les propriétés des tissus pourrait permettre de pronostiquer plus tôt les lésions cancéreuses du sein [42]. Par résonance magnétique, elle permet d'obtenir, à partir de l'analyse du signal de radiofréquence, une cartographie des propriétés élastiques des tissus biologiques. Cette technique repose sur le principe de la mécanique classique : évaluer la déformation subie sous l'action d'une contrainte axiale. Les images obtenues à partir des diverses expériences ont clairement permis d'identifier les tumeurs avec un pouvoir discriminatoire d'après les auteurs, puisque la rigidité moyenne enregistrée à été nettement plus élevé concernant les tissus cancéreux. D'après ces résultats préliminaires, les auteurs pensent que l'élastographie peut quantitativement définir les propriétés élastiques du tissu mammaire in vivo et révéler sa perte d 'élasticité dans le cancer.

¹ Notons que selon des chercheurs danois, le dépistage par mammographie conduit à un traitement plus agressif, augmente le nombre de mastectomies d'environ 20% et le nombre de mastectomies additionnées à des tumorectomies de près de 30% [33].

2.4 Bénéfices du dépistage

Actuellement, il existe un consensus sur le bénéfice du dépistage après 50 ans. Les avis restent partagés sur l'intérêt du dépistage entre 40 et 50 ans : dans cette tranche d'âge, la densité des seins rend la mammographie moins performante qu'après 50 ans. Après 50 ans, le délai de 24 mois ne doit pas être dépassé si l'on souhaite conserver l'efficacité des campagnes de dépistage.

Le cancer du sein est une des rares tumeurs pour laquelle on dispose de données suffisamment évidentes pour conclure que leur dépistage entraîne une diminution substantielle de la mortalité d'environ 30% puisqu'il permet de détecter une tumeur de très petite taille [Figure 16].

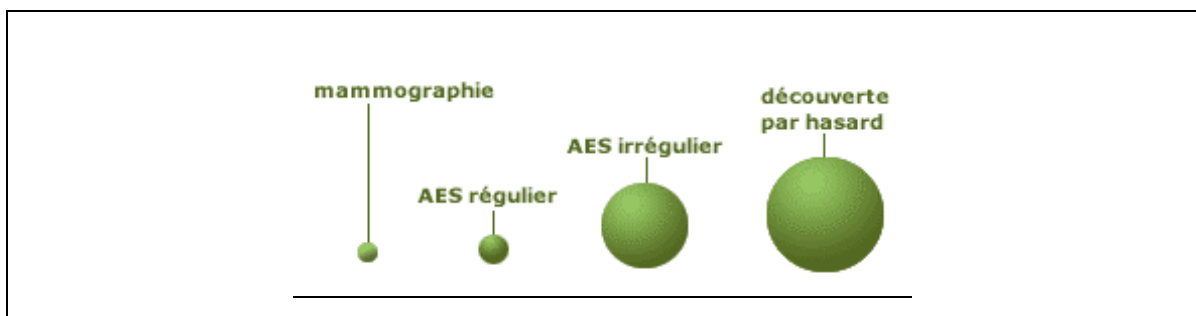


Figure 17: Taille relative de la tumeur selon le mode de détection

2.5 Résultats du dépistage

Depuis une dizaine d'années, on note une nette augmentation de la participation et de la sensibilisation des femmes au dépistage.

Les taux de participation par campagne sont variables selon les départements¹. Cependant on constate une amélioration au cours du temps pour la plupart des départements [Figure 17]. Le taux de participation passe de 34,9 à 52,6 % en six campagnes.

¹ L'Etude observée prend en compte l'activité de dépistage calculée sur l'ensemble des départements et l'ensembles des années 1989 à 2000 .

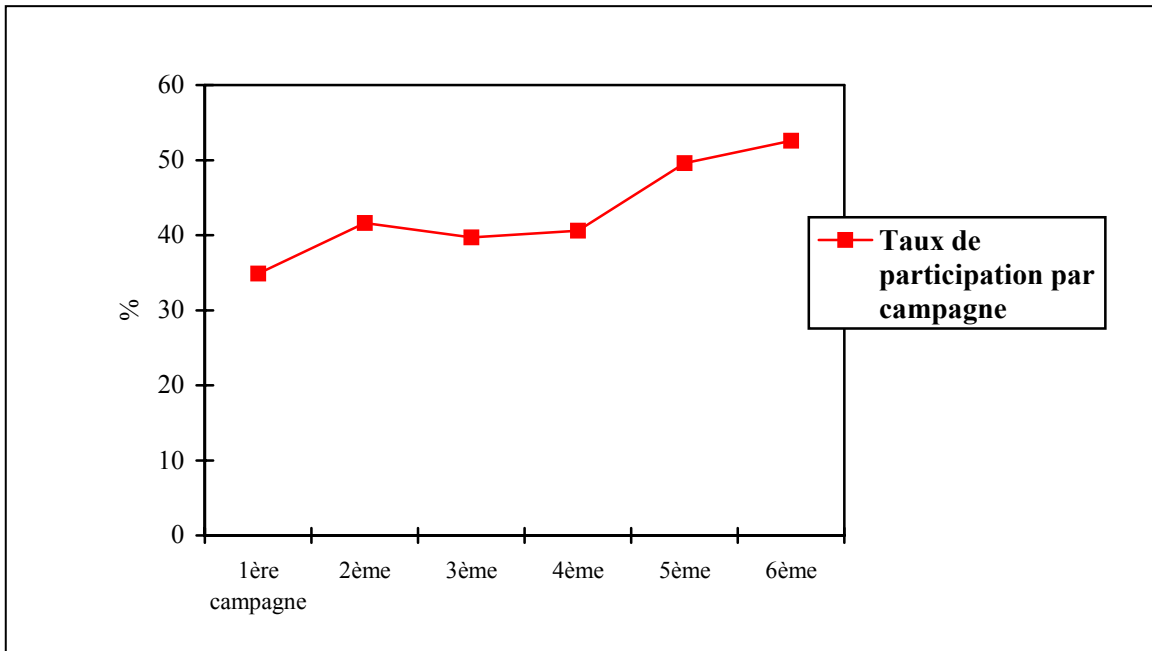


Figure 18: Taux de participation par campagne de dépistage

Globalement la moyenne des taux de participation aux campagnes actuellement en cours est de 43%. La référence européenne pour le taux de participation est de 60%. Ce taux de participation faible s'explique en France par le taux important de dépistage individuel concomitant au dépistage organisé.

III. LES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE CANCER DU SEIN

INTRODUCTION

Ces trois dernières décennies ont été marquées par une utilisation croissante des marqueurs biologiques et à l'aube du troisième millénaire il apparaît nécessaire de s'interroger sur le réel intérêt clinique de ces marqueurs. Cinq grands groupes de marqueurs ont été mis en évidence : les marqueurs de différenciation, les marqueurs d'invasivité impliqués dans le phénomène de dissémination métastatique, les marqueurs de prolifération qui apprécient, la capacité proliférative de la tumeur, les marqueurs de chimiorésistance et les marqueurs biologiques sériques sur lesquels nous retiendrons particulièrement notre attention.

Pendant longtemps, l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) a été le seul marqueur utilisé pour le cancer du sein. En 1997, le marqueur le plus utilisé est le CA 15-3 et il est actuellement, le marqueur pour lequel on dispose du plus grand recul. Son dosage a remplacé celui de l'ACE bien que le dosage de ces deux antigènes soit complémentaires dans certaines situations. Après un rappel général sur les méthodes de dosage, nous nous intéresserons au cours de cette troisième partie aux différents marqueurs du cancer du sein : des principaux utilisés en routine : CA 15-3 et ACE, à ceux uniquement évoqués dans la littérature.

A. METHODES DE DOSAGE DES MARQUEURS TUMORAUX

Les marqueurs tumoraux sont des composés non soumis à une régulation de l'organisme car leur présence n'est pas normale en grande quantité. La concentration dans le sérum peut varier en fonction de la pathologie. Les méthodes de dosage sont donc très différentes. Il faut alors trouver des techniques qui présentent une linéarité pour une échelle de concentration très importante. D'une façon générale, on utilise des méthodes immunologiques quantitatives : on dose les marqueurs tumoraux en utilisant un ou plusieurs anticorps spécifiques du marqueur. Ces immunodosages ont révolutionné les techniques de diagnostic et sont encore en pleine évolution.

1. Généralités

1.1 Types d'immunodosages

On distingue deux grands types d'immunodosages utilisant un traceur, selon que le réactif (anticorps) est limitant ou en excès par rapport à l'antigène à doser.

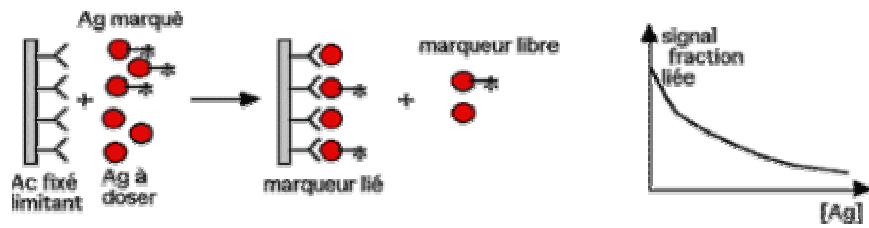
✓ Dosages avec un excès de réactif : méthodes immunométriques ou méthodes directes

The diagram illustrates the immunometric method (direct method) for antigen dosing. It shows a fixed antibody (Ac fixé en excès) reacting with an antigen (Ag à doser) to form a complex. This complex then reacts with a labeled antibody (Ac marqué) to form a complex with a bound marker (marqueur lié). The diagram also shows free markers (marqueur libre) and a graph of signal fraction bound versus antigen concentration [Ag], showing a linear relationship for low concentrations.

La totalité de l'antigène à doser se lie à l'anticorps fixé. Il est ensuite révélé par un second anticorps marqué. On mesure la fraction liée qui augmente avec la concentration en antigène à doser (linéairement pour de faibles concentrations).

Cette méthode est assez spécifique, car elle utilise deux épitopes (sites antigéniques) différents de l'antigène ; elle est donc inutilisable pour les haptènes. Elle est aussi assez sensible.

✓ Dosages avec réactif limitant : méthodes par compétition ou méthodes indirectes



L'antigène à doser entre en compétition avec l'antigène marqué pour la liaison à l'anticorps ; la totalité des sites anticorps disponibles est liée.

On mesure la fraction liée qui diminue exponentiellement avec la concentration en antigène à doser. On peut procéder en phase liquide homogène ou en phase solide hétérogène ; dans ce dernier cas, la séparation des fractions libre et liée est facilitée.

Cette méthode s'applique à tous les antigènes quelle que soit leur taille, mais est surtout utilisée pour les haptènes ou les protéines de faible poids moléculaire (un seul site antigénique).

1.2 Paramètres variables

a. La nature des anticorps utilisés

Les anticorps utilisés en biologie sont polyclonaux ou, le plus souvent monoclonaux, murins ou autres. Ils sont produits à partir d'hybridomes, mêlant une cellule de myélome et une cellule produisant un anticorps donné.

➤ Avantages des anticorps monoclonaux

Homogénéité des différents lots de réactifs

Très bonne spécificité

Limite de détection très basse

➤ Inconvénients

Manque d'affinité

Sur-spécificité (spécificité d'un seul épitope)

Surestimation ou sous estimation

b. La méthode de révélation

Ces méthodes immunologiques [Tableau 10] nécessitent pour la révélation l'emploi d'un traceur qui peut porter un atome radioactif (tritium, iode), une enzyme, être chimioluminescent ou fluorescent.

Traceur	Dosage avec compétition (anticorps limitant)	Dosage sans compétition (anticorps en excès)
Radiomarqueur	Radioimmunoassay (RIA)	Immunoradiometric assay (IRMA)
Enzyme	Enzymoimmunoassay (EIA)	Enzyme-labeled immunosorbent assay (ELISA)
Fluorescent	Fluoroimmunoassay (FIA)	Immunofluorometric assay (IFMA)
Luminescent	Luminoimmunoassay (LIA)	Immunoluminometric assay (IFLA)

Tableau 10 : Classification des méthodes de dosages immunologiques

1.3 Validation technique

Sur le plan technique, la maîtrise s'impose pour répondre à l'exigence de qualité qui conditionne la sécurité sanitaire des patients. La qualité et la sécurité reposent sur :

- l'utilisation des réactifs ayant subi les contraintes de l'AMM (autorisation de mise sur le marché).

- l'organisation du laboratoire qui doit être capable :
 - d'organiser et de gérer une sérothèque et revenir ainsi, à tout instant sur l'historique du patient.
 - de mettre en place un contrôle de qualité interne et externe.
 - de dialoguer au moment de l'interprétation avec des équipes pluridisciplinaires.

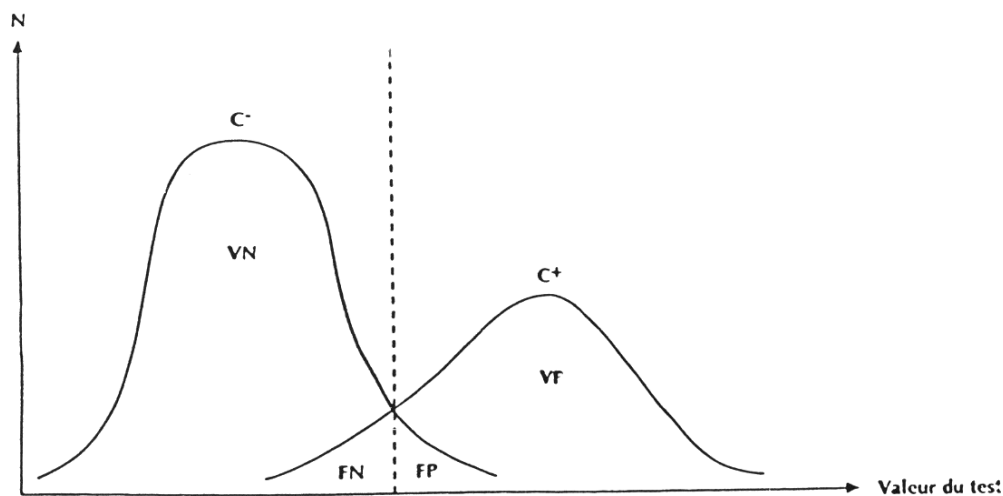
➤ la définition même d'un marqueur tumoral qui est « une substance qui apparaît ou réapparaît dans certaines circonstances pathologiques ». Ce n'est donc pas un paramètre biologique au sens traditionnel du terme, ce n'est pas une constante biologique, la notion de valeur normale ne peut donc pas leur être appliquée. Leur interprétation ne peut se faire qu'à partir de la notion de seuil de décision ou de discrimination. Ces seuils reposent sur plusieurs critères :

- la sensibilité= (nombre de sujets ayant la maladie avec un test positif) / (nombre total de sujets ayant la maladie)
- la spécificité= (nombre de sujets avec le test négatif) / (nombre de sujets sains)

La valeur prédictive est la probabilité qu'un sujet a de présenter ou de ne pas présenter la maladie :

- la VPP :Valeur prédictive positive= (nombre de sujets malades avec test positif) / (nombre total de test positif)
- la VPN :Valeur prédictive négative= (nombre de sujets sains avec test négatif) / (nombre total de tests négatifs).

Pour évaluer la valeur intrinsèque d'un dosage, nous pouvons faire appel à la représentation graphique de la distribution de ce marqueur entre deux populations : sujets sains et sujets atteints du cancer considéré [Figure 19]. L'importance de l'aire commune aux deux courbes est inversement proportionnelle au pouvoir discriminant du marqueur dépendant uniquement de sa valeur intrinsèque.



C⁻ : sujets sains ; C⁺ : sujets malades ; VN : vrais négatifs ; VP : vrais positifs ; FN : faux négatifs ; FP : faux positifs

Figure 19: Représentation graphique de la distribution du marqueur entre deux populations

➤ Interactions

- Effet crochet des résultats

Les tests immunométriques sont sensibles à l'effet crochet qui apparaît pour des concentrations très élevées en antigène. Cet effet crochet est à l'origine d'une sous estimation. La concentration à partir de laquelle cet effet peut apparaître doit être déterminée pour chaque méthode de dosage.

- Anticorps hétérophiles

La présence éventuelle d'anticorps humains anti-souris (HAMA) chez des patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut entraîner des réactions erronées : en effet, ces HAMA perturbent certains dosages immunologiques utilisant des anticorps de souris.

- Législation

La législation actuelle impose une double détermination des marqueurs :

-soit avec reprise du sérum précédent

-soit dans deux séries différentes

-soit dans la même série sur deux dilutions différentes du même sérum.

2. Quelques méthodes de dosages des marqueurs tumoraux

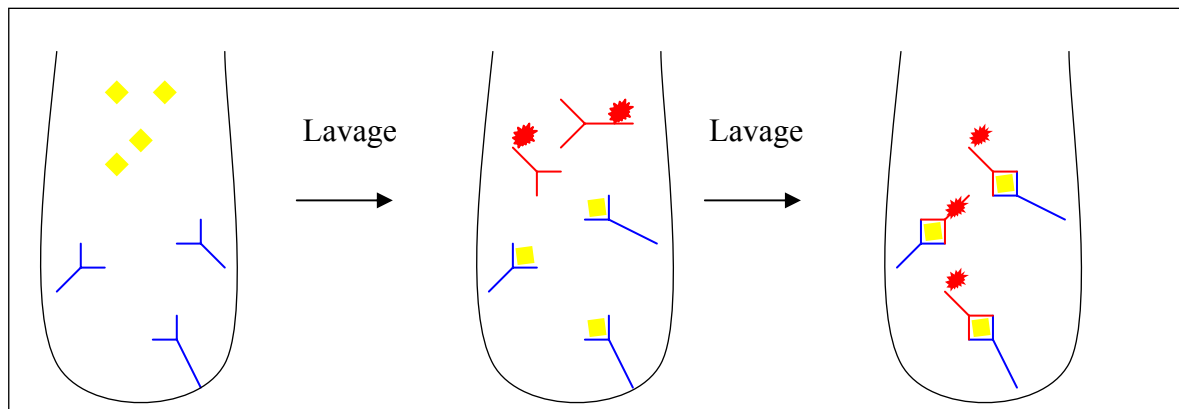
Pendant ces dix dernières années, beaucoup de nouveaux immunodosages associés à des automates ont vu le jour et un raffinement de plus en plus poussé de ces techniques a été observé. La principale tendance a été d'abandonner les tests en phase liquide utilisant des traceurs radio-actifs pour s'orienter vers des tests rapides non-isotopiques en phase homogène ou hétérogène susceptibles d'être automatisés. Cependant les kits radio-actifs sont toujours utilisés pour le dosage des marqueurs tumoraux.

Nous approfondirons donc trois méthodes différentes dosant le CA 15-3 et l'ACE : une technique immunoradiométrique, une autre basée sur l'utilisation des cryptates et enfin une troisième technique utilisant l'électrochimiluminescence.

2.1 Technique immunométrique utilisant un radioisotope : IRMA (immuno radiometric assay) : exemple de la trousse BIOSOURCE

a. Principe général

La trousse de dosage radioimmunométrique est basée sur la séparation en tube recouvert d'anticorps. Mab1, l'anticorps de capture, est attaché sur la surface basse et interne du tube. Une première incubation est réalisée en ajoutant dans le tube réactionnel, le sérum contenant le marqueur à doser. Le contact des antigènes avec l'ensemble des anticorps est facilité grâce à l'addition de tampon. Après un lavage soigneux, une seconde incubation est effectuée avec l'anticorps signal marqué à l' ^{125}I . Les complexes ternaires Ac-Ag-Ac sont alors formés. Suite à un dernier lavage, la radioactivité restante liée au tube reflétera la concentration de l'antigène [Figure 20]. Les tubes sont enfin placés dans un compteur gamma pendant 60 secondes pour quantifier la radioactivité [12].



— : Ac 1 recouvrant le tube

— : Marqueur à doser

— : Traceur marqué à l' ^{125}I

Figure 20: Dosage radioimmunologique sans compétition

b. Intérêts

La procédure est simple et assez rapide : c'est la première méthode qui a été utilisée pour doser le CA 15-3.

L'utilisation de deux anticorps différents évite l'hyperspécificité commune aux IRMA deux-sites.

L'atome d'iode radioactif (^{125}I), avec une demie vie de 60 jours, permet une utilisation prolongée du matériel.

En outre, l'émission gamma est facile à détecter.

c. Application au CA 15-3 et à l'ACE

La prise d'essai est de 100 μL

Pour l' ACE, la limite de détection est de 0,17 ng/mL.

Des interactions peuvent intervenir puisque l'on retrouve les réactions croisées avec les antigènes « cross-reactifs » normaux, NCA. En outre, on observe un effet crochet pour des concentrations en marqueur supérieures à 25 000 ng/mL.

Cependant, il existe actuellement au moins une quinzaine d'anticorps monoclonaux capables de reconnaître l'ACE sans réaction croisée avec les NCA 95 leucocytaires (no specific cross reacting antigens), membres du groupe de l'ACE.

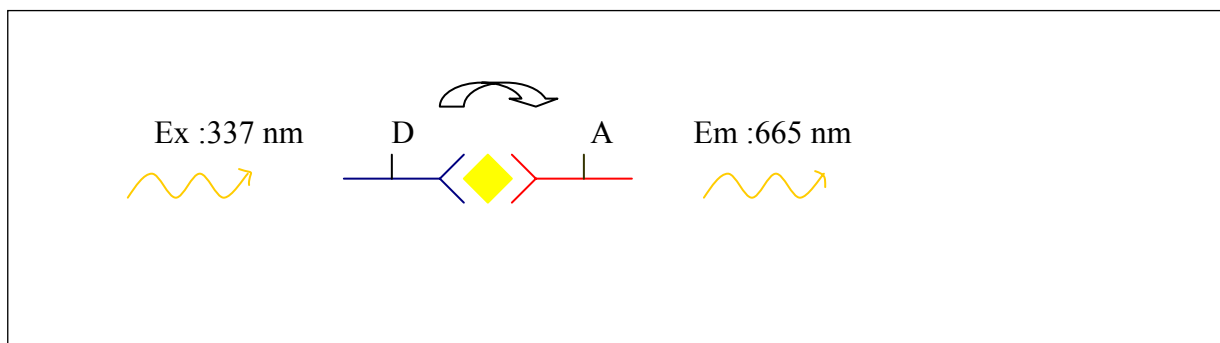
La valeur seuil pour les non-fumeurs est de 1,62 et de 2,51 ng/mL pour les fumeurs.

2.2 Analyse en phase homogène liquide TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) : exemple du KRYPTOR® (Laboratoire Cis Bio International)

a. Principe général

Cette méthode met en jeu un autre concept d'immunodosage : TRACE, qui permet de doser en phase homogène tout type de molécule.

Le principe est dérivé de l'analyse immunométrique à deux sites. On identifie chaque molécule à l'aide de deux anticorps monoclonaux : l'un est couplé à un donneur de fluorescence, l'autre à un accepteur. Lorsque la distance entre les deux est optimale, il y a émission d'un signal proportionnel au nombre de complexes immuns formés selon le principe de transfert d'énergie entre deux fluorophores [Figure 21].



A: Accepteur de fluorescence

D: Donneur de fluorescence

— : Ac monoclonal R1

↪ : Amplification

— : Ac monoclonal R2

Ex : Energie d'excitation

— : Marqueur à doser

Em : Energie d'émission

Figure 21: Analyse en phase homogène liquide TRACE

➤ Le marqueur

En raison de la fluorescence naturelle des différents composants des échantillons biologiques, les marqueurs fluorescents conventionnels souffrent de sérieuses limitations de sensibilité lorsqu'ils sont utilisés dans les milieux biologiques [40]. Les chélates de terres rares connaissent de nombreuses applications comme marqueur en biologie et en analyse immunologique. Les émissions fluorescentes des chélates ont une longue durée de vie, ce qui permet de les employer dans des tests immunologiques par fluorescence résolue dans le temps.

Les cryptates, nouvelle famille de chélates de terres rares sont formés par l'inclusion d'un ion lanthanide luminescent dans la cavité, d'un ligand macropolycyclique contenant des motifs 2.2' bipyridine permettant de capter l'énergie d'excitation.

En raison de l'incorporation des éléments bipyridine autour de cette cavité, ce marqueur possède une stabilité cinétique et une sélectivité de complexation en milieu biologique, protège l'ion central et permet un transfert d'énergie intramoléculaire efficace, en particulier si l'ion de terres rares est l'Europium : Eu^{3+} [Figure 22].

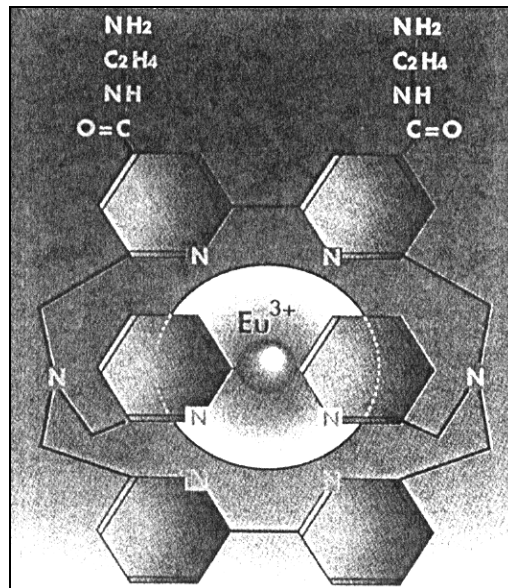


Figure 22: Structure de l'Europium

➤ Choix de l'accepteur

Un bon accepteur doit répondre un ensemble de critères très stricts quand à l'efficacité du transfert d'énergie, l'émission fluorescente du cryptate, la stabilité dans les sérums et la chimie associée au couplage Ag/Ac. Le fluorophore XL665, une phycobiliprotéine provenant d'algues rouges, a été choisi comme accepteur pour ses propriétés intéressantes.

➤ Le signal

Pendant l'incubation à 37°C, le complexe immunologique « sandwich » est excité par un laser à 337 nm. L'énergie amplifiée par transfert du cryptate d'Europium (donneur) au fluorophore XL665 (accepteur) émet un signal à longue durée de vie mesuré à 665 nm. Pour calculer la concentration en marqueur de l'échantillon, on utilise le rapport entre les signaux émis à 665 nm et à 620 nm.

b. Intérêts

L'utilisation de l'automate Kryptor présente de nombreux intérêts [24]:

Simplicité de la procédure (pas de séparation ni d'étape de lavage, instrumentation peu complexe).

Stabilité du cryptate Eu^{3+} dans le milieu biologique

Mesures cinétiques : évaluation rapide de la plage de concentration.

Dosage précis et reproductible

Très bonne linéarité dose/réponse

Absence d'effet crochet par possibilité de diluer automatiquement les valeurs sortant de sa gamme de linéarité ainsi que les échantillons colorés.

Efficacité du protocole de décontamination, d'où absence de contamination.

c. Application au CA 15-3 et à l'ACE

Paramètres	CA 15-3	ACE
Anticorps monoclonaux utilisés	R1 : 115D8 de souris R2 : DF3 de souris	R1 : Ac anti-ACE (homme/souris) R2 : Ac anti-ACE de souris
Domaine de mesure	0,3 - 500 U/mL	0,2 - 160 ng/mL
Résultats	U/mL ou kU/L	ng/mL ou µg/L
Spécificité analytique		L'ac utilisé présente des réactions croisées : NCA1 < 0.7% NCA2 : 72%

2.3 Technique d'électrochimiluminescence : exemple de l'ELECSYS 2010 ® (Laboratoire Roche Boehringer)

a. Principe général

L'électrochimiluminescence (ECL) correspond à une réaction de chimiluminescence au cours de laquelle des éléments fortement réactifs sont générés à la surface d'une électrode à partir de précurseurs stables [34].

L'Elecsys 2010 ® applique une méthode d'immunoanalyse de type « sandwich » [Figure 23].

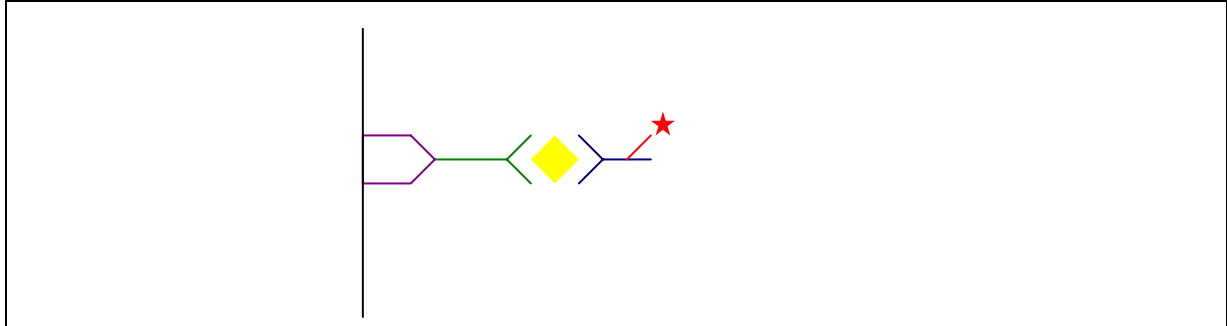
1^{ère} incubation : Le sérum à doser est mis en présence

- d'un anticorps monoclonal anti-marqueur marqué à la biotine et,
- d'un anticorps monoclonal anti-marqueur marqué au ruthénium.

Il se forme alors un complexe anticorps-antigène-anticorps.

2^{ème} incubation : Des microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées à la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine/biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure où les microparticules sont retenues à la surface d'une électrode par un aimant.



___ : Complexe streptavidine/biotine

___ : Ac monoclonal marqué par du ruthenium

___ : Ac monoclonal biotynilé

___ : Marqueur à doser

Figure 23: Technique par électrochimiluminescence

Deux molécules électrochimiquement actives, le ruthénium tris(bipyridil) et le tripropylamine (TPA) contenues dans le tampon de la cellule de mesure, sont impliquées dans les réactions conduisant à l'émission de lumière [Figure 24].

A la surface de l'électrode, le TPA est oxydé en TPA⁺, radical cationique, qui libère spontanément un proton et donne ainsi un radical instable. Ce dernier, à son tour, cède son électron au Ru(bpy)₃³⁺ qui passe alors à l'état excité Ru(bpy)₃^{2+*}. En revenant à son état de base, le ruthénium émet un photon à la longueur d'onde de 620 nm.

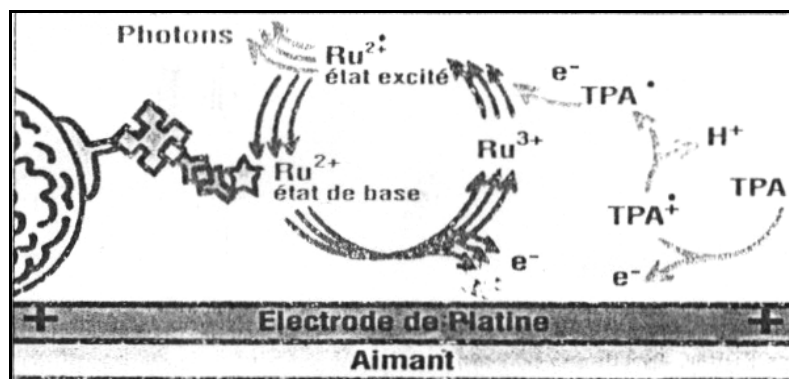


Figure 24: Révélation électrochimique

Le système de détection est principalement représenté par la cellule de mesure qui assure trois tâches :

- Séparation fraction liée/fraction libre grâce à un aimant : les particules tapissées des complexes immunologiques se déposent sur l'électrode tandis que la fraction libre contenant l'excès de réactif est éliminée de la cellule.
- Réaction ECL : une différence de potentiel est appliquée afin d'initier la réaction d'oxydoréduction qui aboutit à la mesure de la lumière ainsi générée par le photomultiplicateur.
- Lavage de la cellule de mesure.

b. Intérêts

L'Elecsys 2010 ® présente de multiples avantages [63] :

Large domaine de mesure

Principe de calibration simplifié

Diminution possible des temps d'incubation

Absence d'interférence chimiques : la réaction de chimiluminescence conduisant à l'émission de lumière à partir du ruthénium n'est pas générée par voie chimique, elle est initiée par l'application d'une différence de potentiel à la solution réactionnelle. Une telle réaction dont l'origine est électrique, permet donc d'éliminer tout problème associé à l'addition d'un réactif qui nécessite une homogénéisation par mélange.

Marqueur non isotopique extrêmement fiable

Sensibilité accrue

Application à la détermination de tout type de molécule

Cadence de 90 test / heure

Durée de l'analyse : 18 min

Simplicité et sûreté d'utilisation par la mise en place de codes barres bi-dimensionnels : la masse d'information transférée est alors 50 à 100 fois plus élevée.

c. Application au CA 15-3 et à l'ACE

Paramètres	CA 15-3	ACE
Anticorps monoclonaux utilisés	R1 : 115D8 de souris R2 : DF3 de souris	R1 : Ac anti-ACE (homme/souris) R2 : Ac anti-ACE de souris Les épitopes de l'ACE ont été caractérisés et les Ac M disponibles reconnaissent 6 groupes d'épitopes. Les Ac du coffret Elecsys réagissent avec les groupes 2 et 5.
Prise d'essai	20 µL	10µL
Domaine de mesure	1.00 - 300 U/mL	0.2 -1000 ng/mL
Domaine de référence	Sujets sains : ≤ 25 U/mL (95%)	Sujets sains : ≤ 3.4 ng/mL (95%) Fumeurs : 4.3 ng/mL
Résultats	U/mL ou kU/L	ng/mL ou µg/L
Sensibilité	< 1.00 U/mL	0.20 ng/mL
Spécificité analytique	Très bonne	L'ac utilisé présente des réactions croisées : NCA1 < 0.7% NCA2 : 72%

Elecsys offre une palette de nouveaux outils et de nouvelles fonctionnalités aux laboratoires de biologie en plus d'une technologie qui optimise la sensibilité et étend les domaines de mesure. Il s'agit donc pour l'utilisateur d'une simplification de travail, d'une grande flexibilité et d'une adaptation aux conditions d'organisation du laboratoire.

On ne note pas de différence en termes de sensibilité et de gamme de mesure entre les automates Elecsys et Krytor malgré des techniques différentes. La corrélation entre ces deux méthodes est correcte avec :

- pour le CA 15-3 : $r = 0,948$
- pour l'ACE : $r = 0,993$.

B. LE CA 15-3

1. Caractéristiques du marqueur

1.1 Structure et fonction

Cet antigène de cancer a été décrit par Tobias et coll en 1985. Circulant, il est associé à une glycoprotéine - type mucine- de poids moléculaire élevé (de 300 à 450 kD) présente au pôle ductal des cellules épithéliales normales de nombreux tissus (sein, utérus, ovaire). La partie protéique est constituée par la répétition de séquences de vingt acides aminés riches en site de glycosylation.

Le CA 15-3 est un antigène de différenciation de l'épithélium mammaire. Son nom provient de la combinaison des deux anticorps monoclonaux, dirigés contre deux épitopes distincts de la molécule :

Le 115D8, une IgG2, obtenue par hybridation de cellules murines avec des cellules spléniques de souris immunisées par des gouttelettes de lait humain, est dirigée contre une partie carbohydrate de la molécule;

Le DF3, une IgG1, obtenue par hybridation de cellules d'un myélome murin avec des cellules de souris immunisées par des cellules d'un carcinome mammaire, est dirigée contre des épitopes de membrane cellulaire.

Cette glycoprotéine est codée par le gène MUC-1 impliqué dans l'activation du système d'oncogènes RAS, l'adhésion cellulaire et l'immunosuppression.

1.2 Seuil et demi-vie biologique

La valeur seuil la plus souvent admise est 30 kU/L. Certains auteurs ont proposé des seuils compris entre 25 et 35 kU/L.

Sa demi-vie plasmatique est comprise entre 8 et 10 jours.

1.3 Spécificité

Le CA15-3 ne possède pas de spécificité d'organe, les deux anticorps monoclonaux utilisés pour son dosage reconnaissant des épitopes présents dans de nombreux tissus.

On observe des taux pathologiques dans 10 à 51% des cancers autres que mammaires. Moins fréquemment, les pathologies bénignes peuvent également être à l'origine d'une élévation de CA 15-3 [Tableau 11].

Pathologies bénignes	Pathologies malignes extra-mammaires
Hépatopathies	Cancer ovarien
Broncho-pneumopathies (tuberculose, BPCO, infection)	Cancer pulmonaire
Pathologie ovarienne bénigne	Cancer du pancréas
Mastopathie	Cancer hépatobiliaire
Maladie auto-immune	Cancer colorectal

Tableau 11 : Causes d'élévation du CA 15-3 en dehors du cancer du sein

Les études immunohistochimiques ont montré la présence de CA15-3 à la surface et dans le cytoplasme de 87% des tumeurs malignes primaires du sein et dans le cytoplasme de près de 100% des métastases des cancers du sein quelle qu'en soit leur localisation. Cet antigène est aussi retrouvé en bordure apicale des cellules épithéliales différenciées des lésions mammaires bénignes.

1.4 Sensibilité

Au moment du diagnostic initial, la sensibilité du CA15-3 est faible et ne dépasse pas 25% dans le cas des cancers du sein non métastatiques. L'incidence de taux élevés de CA 15-3 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 [7,49].

1.5 Variations physiologiques

Les causes de variations physiologiques du CA 15-3 sont rares.

a. Sexe

Il n'y a pas de différences selon le sexe.

b. Tabac et lactation

Le tabagisme et la lactation n'ont aucune incidence sur les taux sériques de CA 15-3.

c. Age

Pour ce qui est de l'âge, les valeurs obtenues [25] chez les femmes en pré, péri et post ménopause ne sont pas statistiquement différentes bien qu'elles soient plus dispersées et un peu plus élevées dans le groupe des femmes ménopausées par rapport au groupe de femmes non ménopausées.

d. Grossesse

Les résultats de différentes études sont contradictoires. Selon certains auteurs, les concentrations de CA 15-3 ne sont pas influencées par la grossesse [19] alors que pour d'autres, les concentrations sont augmentées chez 8% à 46% des femmes enceintes avec des valeurs jusqu'à 80 kU/L [51]. Cette augmentation pourrait être due à des modifications de la glande mammaire entraînant une augmentation de la sécrétion des mucines.

2. Intérêt du CA 15-3

2.1 Dépistage et/ou diagnostic initial

Un marqueur ne peut être utile pour le dépistage ou pour la détection précoce d'un cancer que s'il permet de le détecter à un stade curable chez des sujets asymptomatiques ou symptomatiques. Il doit n'être qu'exceptionnellement anormal chez des sujets sains ou des patients n'ayant pas de cancer.

L'importance des élévations non spécifiques et la faible sensibilité au stade précoce de la maladie interdisent l'utilisation du CA 15-3 à des fins de dépistage ou de diagnostic, mais il permet à ce moment là, de poser une valeur de référence.

En effet, l'autre intérêt du CA 15-3 pris au moment du diagnostic initial avant tout traitement, réside dans l'estimation de l'efficacité thérapeutique : lorsque l'on considère la

valeur initiale de ce marqueur comme valeur de base, l'absence de retour à des valeurs normales après la chirurgie peut faire suspecter la présence de métastases à distance.

Citons le résumé de 6 études [Annexe 4, Tableau 12] ayant étudiées le pourcentage des taux initiaux de CA 15-3 en fonction du statut TNM :

Seuil kU/L	T			N		
	1	2	3/4	0	1-3	>3
28,3	14,1	22,7	43,3	13,6	28,3	39,2

T :tumeur ; N :ganglion

Tableau 12 : Pourcentage d'élévation du taux initial de CA 15-3 en fonction du statut TNM

Ces résultats nous permettent de conclure à une augmentation initial du taux de CA 15-3 en relation avec la taille de la tumeur. De même, une atteinte ganglionnaire plus importante associée à la tumeur élève le taux initial de CA 15-3.

2.2 Bilan d'extension

Corrélié à la masse tumorale et à l'extension ganglionnaire, le taux de CA 15-3 semble dépourvu de toute valeur pronostique. Cependant, lors d'un bilan d'extension un taux élevé de CA 15-3 fera suspecter l'existence de métastases. Pour O'Hanlon [46], le risque de métastase ultérieure est de 67% chez les patientes présentant un taux supérieur à 40kU/L et 90,9% pour un taux supérieur à 50kU/L. Dans l'étude de Boccara [9], toutes les patientes présentant un taux initial supérieur à 55kU/L ont récidivé et sont décédées. Cette augmentation peut précéder de plusieurs mois (entre trois et neuf et même jusqu'à vingt-quatre) la découverte clinique des métastases en particulier osseuses ou hépatiques. Lors de la découverte des métastases, le taux de CA 15-3 a une valeur prédictive de survie, des valeurs élevées de CA 15-3 sont associées à un mauvais pronostic à court terme.

En cas de récurrence locorégionale, la sensibilité de ce marqueur est faible mais son augmentation constitue alors un facteur pronostique important de métastases ultérieures.

D'après certaines études, la fréquence et l'importance de l'augmentation du CA 15-3 semblent dépendre du site des métastases. Les métastases osseuses, hépatiques et multiples sont associées à des valeurs pathologiques de CA 15-3 dans respectivement 70, 80 et 90% des cas. Cependant, en cas de métastases ganglionnaires, cutanées ou cérébrales, la fréquence de positivité est plus faible.

Les valeurs de CA 15-3 peuvent atteindre 8 000 kU/L en cas de métastases osseuses et 10 000 kU/L en cas de métastases hépatiques et de métastases multiples.

Le dosage régulier de ce marqueur tous les deux à trois mois peut donc permettre une détection précoce des récives.

2.3 Surveillance et suivi de l'efficacité thérapeutique

Si l'on veut utiliser le CA 15-3 comme marqueur de suivi il est indispensable de disposer d'une valeur basale spécifique du patient en plus de la référence aux valeurs usuelles.

Un dosage post-opératoire de référence à 3 ou 4 semaines est recommandé. Le suivi est réalisé par un dosage tous les 3 mois. Il existe une bonne corrélation toutefois non systématique, entre les variations du CA 15-3 et l'évolution de la maladie. En début de traitement, une élévation transitoire du CA 15-3 est possible au cours de la première semaine. Elle doit être suivie d'une diminution et d'un retour en deçà de la valeur de base afin de témoigner de l'efficacité thérapeutique [56].

a. Surveillance et suivi des cancers non métastatiques

Chez 60 à 93% des patientes traitées [49], la diminution du CA 15-3 indique une réponse au traitement avec une survie plus longue, alors qu'une augmentation du CA 15-3 indique une progression de la maladie. La stabilité des valeurs montre, quant à elle, une inefficacité thérapeutique.

Un examen clinique, associé à l'examen biologique, doit être pratiqué à 3 mois afin d'évaluer les réactions post-thérapeutiques. Cet examen doit ensuite être renouvelé tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans. La surveillance systématique doit être poursuivie au-delà de 10 ans et l'intervalle de surveillance peut être ajusté en fonction du risque de récive locale.

b. Surveillance et suivi des cancers métastatiques

Une cinétique de croissance exponentielle des taux sériques du CA 15-3, même à l'intérieur des valeurs usuelles, est indicatrice d'une reprise évolutive. L'élévation du CA 15-3 précède de plusieurs mois l'apparition des signes cliniques de métastases.

Au cours du traitement de la maladie métastatique, l'évolution du CA 15-3 est corrélée à la réponse clinique dans près de 80 % des cas [49]. Les discordances clinico-biologiques s'expliquent par la difficulté à définir des cibles mesurables et par l'existence de réponses dissociées selon la nature des sites métastatiques. Deux critères sont utilisés pour juger de l'efficacité d'un traitement : la vitesse de décroissance initiale du taux de CA 15-3 et la normalisation du marqueur. Il est parfois utile d'étudier cette vitesse de décroissance en réalisant des dosages itératifs du marqueur à quelques semaines d'intervalle. La pente d'évolution du marqueur est alors étroitement corrélée à l'efficacité thérapeutique et aux délais d'apparition de la récurrence ou du décès

Lors du suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase, le dosage du CA 15-3 est un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique mais ne peut en aucun cas être l'indicateur unique de l'efficacité du traitement : il ne peut remplacer l'examen clinique. De larges études prospectives sont encore nécessaires pour démontrer l'intérêt de traiter les patientes sur la base d'une élévation isolée de marqueurs tumoraux.

C. L'ANTIGÈNE CARCINOEMBRYONNAIRE

1. Caractéristiques du marqueur

1.1 Structure et fonction

L'antigène carcinoembryonnaire fut l'un des premiers marqueurs tumoraux identifiés, mais sa structure n'est connue que depuis peu. Il appartient à la superfamille des immunoglobulines, dans le groupe des molécules d'adhésion. C'est une glycoprotéine de 180 kDa, décrite pour la première fois en 1965 par GOLD et FRIEDMAN dans des extraits de cancer colique et de colon fœtal et non tumoral. Comme ces chercheurs ne l'avaient pas détecté dans le colon

normal, ils l'ont appelé « antigène carcinoembryonnaire du système digestif ». Ce nom a été abrégé en « antigène carcinoembryonnaire ». Cette glycoprotéine est fortement glycosylée car 60% de sa masse est composée de glycanes dont la variabilité est à l'origine de l'hétérogénéité du poids moléculaire. L'ACE est le chef de file d'une famille de glycoprotéines (29 gènes apparentés) provenant d'épissages différentiels des ARN messager et de variations des chaînes glucidiques. Son gène : CEACAM5 est situé sur le bras gauche du chromosome 19.

On le retrouve dans les tissus fœtaux, surtout du tractus gastro-intestinal, du pancréas et du foie. Il est présent à des taux très faibles dans la muqueuse du colon, et dans la glande mammaire. L'ACE joue un rôle dans les contacts cellulaires, l'adhésion à la matrice extracellulaire, la régulation de la croissance cellulaire et l'acquisition de phénotype métastatique. Par ailleurs, il existe des données expérimentales montrant que l'ACE est un immunosuppresseur se liant en particulier aux lymphocytes LAK (cytotoxiques).

L'ACE est présent à la fois dans le tissu tumoral et dans le sang circulant. Chez le fœtus, on le retrouve dans les dérivés endodermiques (essentiellement dans le tissu digestif); chez l'individu normal, on peut en détecter des traces dans le sérum. A taux faible, on le retrouve dans d'autres tissus : colon, sein, poumon. On pense que la production d'ACE est codée par un gène fœtal réprimé chez l'adulte sain. La dérégulation de ce gène (et donc la production d'ACE) serait la conséquence de la cancérisation cellulaire.

1.2 Seuil et demi-vie biologique

Le seuil de normalité est de 5µg/L et la demi-vie de 6 à 8 jours.

1.3 Spécificité

L'ACE est également élevé dans de nombreux cancers d'origine épithéliale autres que le sein (dont ceux du tractus digestif, de l'ovaire, du poumon, du foie, de l'utérus et de la thyroïde), certaines tumeurs neuro-endocrines, lymphomes et mélanomes.

La spécificité de l'ACE pour le cancer du sein varie de 88 à 100%.

1.4 Sensibilité

L'ACE est moins sensible que le CA 15-3 à tous les stades de la maladie. Il est positif seulement dans 10 à 15% des tumeurs localisées (seuil de 5µg/L), 20% des stades III et environ 50% des stades IV [7].

1.5 Variations physiologiques

L'ACE est augmenté chez les insuffisants rénaux, les sujets fumeurs¹ ou alcooliques et chez les patients porteurs de lésions bénignes inflammatoires hépatiques, digestives ou pulmonaires.

2. INTERET DE L'ACE

2.1 Dépistage et /ou diagnostic initial

Malgré l'augmentation sensible du pourcentage des patientes [4] ayant des taux sériques élevés, les taux restent normaux dans des proportions trop importantes pour que le dosage de ce marqueur soit intéressant pour le dépistage ou le diagnostic précoce du cancer du sein.

2.2 Bilan d'extension

Le taux sérique de l'ACE peut être élevé dans 12% des cancers non métastatiques et dans 35 à 40% des cancers du sein en phase métastatique, le niveau et la fréquence de l'élévation de ce marqueur étant corrélé à la progression tumorale. La synthèse de six études [4] a montré que le pourcentage des femmes ayant un taux d'ACE élevé serait de 11,7% aux stades I et II ; de 23,3% au stade III et de 58,2% au stade IV.

2.3 Surveillance et suivi de l'efficacité thérapeutique

Le principal intérêt de l'ACE réside dans la surveillance des malades après chirurgie ou tout autre traitement ainsi que dans le suivi du traitement des récurrences et des métastases. Une élévation isolée de l'ACE est décrite [49] chez 7 à 15% des patients présentant une première évolution métastatique. Chez ces patientes, l'évolution de l'ACE reflète la réalité clinique dans 60 à 80% des cas et l'efficacité thérapeutique pourra être appréciée par la cinétique de décroissance de l'ACE. Dans ce cadre, il est habituellement prescrit avec le CA 15-3. Après une ablation complète de la tumeur, le taux d'ACE revient à la normale en un mois. Si ce n'est pas le cas, c'est qu'il reste un fragment tumoral. Dans les mois et les années suivants, les dosages d'ACE sont répétés, par exemple tous les trois mois. Une réascension du taux d'ACE, surtout si elle est progressive, est souvent due à l'évolution du cancer (récurrence ou métastase). Ce signe biologique peut précéder de plusieurs mois l'apparition de manifestations cliniques et représente un signe d'alarme qui doit déclencher la recherche d'une tumeur [28].

D. ASSOCIATION DE MARQUEURS

1. ACE et CA 15-3

L'ensemble des études [56] montre une sensibilité du CA 15-3 supérieure à celle de l'ACE quelle que soit la situation clinique envisagée. En cours de surveillance, l'association de l'ACE au CA 15-3 apporte un bénéfice en terme de sensibilité de détection des récurrences. Cependant, lorsque les métastases secrètent à la fois de l'ACE et du CA 15-3, les cinétiques d'évolution des marqueurs sous traitement sont comparables [31,49].

La valeur prédictive négative du couple ACE/CA 15-3 pour un suivi sans événement est de 80% donc supérieur à celui de l'ACE (61%) ou du CA 15-3 (67%) pris isolément.

¹ La consommation de tabac peut être responsable d'une élévation de l'ACE à près de 4 fois la normale.

2. TPS et CA 15-3

Le TPS (tissue popyeptid specific antigen) est un antigène présent dans de nombreuses tumeurs. Ce dernier, reflétant l'activité de la cellule tumorale, a révélé 35 épitopes différents. L'étude du gène codant pour le TPS a permis de localiser la partie de la protéine liant l'anticorps, il s'agit d'une région distincte de la cytokératine 18 humaine, exprimée dans les cellules épithéliales simples. Le TPS seul n'est pas un marqueur très utile dans l'aide au diagnostic du cancer du sein puisqu'il n'est augmenté que dans 39,4% des cas de tumeur mammaire au diagnostic [5,8,29]. En revanche, il est intéressant comme marqueur de prolifération tumorale (augmentation dans 58,5% des cas de métastases de tumeur mammaire). Selon les auteurs, cette association TPS/CA 15-3 apporte un bénéfice moyen en terme de sensibilité de 15%.

3. Conclusion

Le marqueur le plus performant reste le CA 15-3. Son association, en particulier à l'ACE et au TPS apportent selon les auteurs un bénéfice en terme de sensibilité entre 5 et 10% [2, Tableau 13]. En cas d'évolution clinique sans élévation du CA 15-3, il est souhaitable de trouver un marqueur efficace : ACE ou TPS.

Stade thérapeutique	N	Sensibilité (%) CA 15-3 seul	Sensibilité (%) CA 15-3+ACE	Sensibilité (%) CA 15-3+TPS
Diagnostic	46	59	–	74
Métastatique	87	87	94	–
Métastatique	14	71	86	–
Diagnostic	134	64	72	–
Stade I	21	29	33	–
Stade IV	97	76	83	–
Métastatique	201	71	77	–
Métastatique	246	54	64	–
PD	68	68.2	68.2	86.4
Métastatique	205	73	78	–
Métastatique	117	64.1	72.6	79.4

PD : *progressive disease* ; TPS : *tissue polypeptide antigen* ; N : nombre de patientes ; _ : non documenté.

Tableau 13: Etudes ayant évalué le gain de sensibilité (%) lié à l'association de différents marqueurs au CA 15-3 dans le cancer du sein

E. LES AUTRES MARQUEURS TUMORAUX UTILISEE DANS LE CANCER DU SEIN

1. Autres marqueurs biologiques sériques

Il s'agit le plus souvent d'épitopes présents sur des substances appartenant au groupe des mucines.

1.1 MCA, CAM 26, CAM 29, CA 549

De nombreux anticorps monoclonaux obtenus contre des cellules cancéreuses du sein ou contre les membranes des globules gras de lait humain réagissent avec différents épitopes présents sur des glycoprotéines de type mucine exprimées par les cellules épithéliales. Ces glycoprotéines, dont la synthèse est augmentée dans les cancers du sein et dans d'autres néoplasmes, sont caractérisées par une masse molaire élevée et un contenu important en acide sialique. Ces antigènes dénommés MCA, CAM 26, CAM 29, CA 549,...

selon les anticorps monoclonaux utilisés, ont été proposés également comme marqueurs pour le suivi des cancers du sein. Selon les liquides biologiques étudiés, ces différents marqueurs montrent des concentrations distinctes. C'est ainsi que le MCA et le CAM 26 sont élevés dans l'urine (en raison, vraisemblablement d'une synthèse au niveau du tractus urinaire) et le liquide amniotique. Les concentrations sériques du MCA et du CAM 29 augmentent de façon significative pendant la grossesse et la lactation contrairement au CAM 26 et au CA 15-3. En présence de métastases du cancer du sein, les sensibilités et spécificités respectives sont variables, la meilleure sensibilité étant observée pour le CA 15-3 et la meilleure spécificité pour les CAM 26 et CAM 29 [3].

1.2 Ep-CAM

L'Ep-CAM est une glycoprotéine transmembranaire épithéliale codée par le gène GA 733-2. Elle est surexprimée dans plus d'un tiers des cancers du sein invasifs, et cette surexpression est associée à un mauvais pronostic en terme de survie globale et de survie sans progression. Selon les auteurs [23], un taux élevé d'Ep-CAM pourrait avoir un rôle dans l'évaluation du risque puisque leurs travaux indiquent qu'il est associé à une diminution de la survie sans progression.

1.3 Le LSA (lipid associated sialic acid)

L'acide sialique est un constituant de la membrane cytoplasmique des cellules, il s'y trouve lié aux lipides de structure complexes, les gangliosides. Certaines cellules de prolifération rapide en libèrent de grandes quantités. C'est le cas des cellules tumorales : le LSA dosé dans le sang peut donc s'avérer intéressant en théorie dans le cancer du sein [8].

2. Marqueurs de différenciation

2.1 Récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone

Les récepteurs hormonaux sont des substances situées à la surface des cellules qui détectent et captent les hormones dans la circulation sanguine. Si l'examen histologique a confirmé le diagnostic de cancer du sein, le médecin demande systématiquement un dosage des récepteurs hormonaux. Ce dernier s'effectue sur des fragments de tissus prélevés sur la tumeur [54].

Dans le cas d'une cellule cancéreuse, lorsque l'hormone, œstrogène ou progestérone, se fixe à son récepteur, elle déclenche le processus de croissance.

Les tumeurs qui renferment des récepteurs des œstrogènes sont appelées tumeurs RO+, ou positives à l'égard des récepteurs des œstrogènes, alors que celles qui renferment de la progestérone sont appelées tumeurs RP+, ou positives à l'égard des récepteurs de la progestérone. Certaines patientes ont des tumeurs RO- ou RP-, ce qui signifie que leur cancer se développe indépendamment des œstrogènes ou de la progestérone [50].

Ces récepteurs hormonaux se montrent d'importants facteurs pronostiques sur la survie globale au stade métastatique. Leur absence au moment du diagnostic est unanimement reconnue comme de mauvais pronostic pour la récurrence précoce mais également sur la survie après la rechute [3,1,4]. Ils sont couramment utilisés: 75% des cancers du sein sont RO+ RP+ et 10 % sont RO- RP- .

La découverte récente d'un second récepteur aux œstrogènes, appelé RO bêta par opposition au RO alpha, connu depuis les années 1970, a ouvert de nouvelles perspectives dans la compréhension du mécanisme d'action des anti-œstrogènes. La notion d'hormonodépendance est classiquement définie par des techniques de mesure de l'expression du RO au niveau protéique permettant de mesurer uniquement le RO alpha. La seule approche actuellement validée de mesure du RO bêta est l'appréciation de l'expression de l'ARNm par des techniques de RT-PCR.

Le tamoxifène est le traitement de choix des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce et considérées comme hormonosensibles sur la base de la mesure du RO alpha, mais environ la moitié d'entre elles ne bénéficient pas du traitement. Des données expérimentales récentes suggèrent que la surexpression du RO bêta pourrait expliquer certains échecs du tamoxifène adjuvant [55].

Les études ont confirmé que la présence de RO alpha et de RP est associée à une survie significativement plus longue. A l'inverse, la présence de RO bêta est significativement

associée à une survie plus courte. Ces résultats sont confirmés en analyse multivariée, en particulier chez les patientes RO alpha positives.

Ces résultats obtenus dans une série homogène de patientes montrent que la présence du RO bêta peut expliquer une partie des absences de bénéfice du tamoxifène chez des patientes ménopausées classiquement considérées comme hormonodépendantes sur la base de la mesure du RO alpha seul.

2.2 Oncogène HER-2 : Human epidermal growth factor receptor-2

Ce proto-oncogène, appelé aussi C-erbB2 ou HER2/neu est impliqué dans la synthèse d'une protéine de surface HER2 qui est un récepteur à activité tyrosine kinase intervenant dans la régulation de la croissance, de la division et de la différenciation cellulaire. 20 à 25% des patientes atteintes d'un cancer du sein présentent une surexpression de ce récepteur à la surface de leurs cellules tumorales [56]. Les études ont montré que cette surexpression était d'un grand intérêt prédictif pour le choix du traitement. L'évaluation du statut HER-2 d'une tumeur mammaire a pour premier intérêt de déterminer si la patiente peut bénéficier de la thérapie ciblée par anticorps monoclonal humanisé (Herceptin®). En second lieu d'évaluer si ce paramètre pourrait aider à cibler une chimiothérapie efficace. Bien entendu, cette sélection repose surtout sur la mise en évidence d'une surexpression de HER-2 au niveau tumoral. Cette surexpression est étudiée le plus souvent sur la tumeur primitive et le plus souvent par immunohistochimie par l'utilisation d'anticorps polyclonaux dirigés contre la protéine membranaire HER2/neu. Dans les cas douteux, l'étude d'une amplification génique par hybridation *in situ* : FISH (fluorescence in situ hybridization) est la méthode de référence. Il existe une très forte corrélation (> 90 %) de l'expression de HER-2 entre la tumeur primitive et les sites métastatiques chez les patientes chez qui l'on retrouve un envahissement ganglionnaire (N+). La valeur pronostique de la surexpression de HER2 reste controversée chez les patientes sans envahissement ganglionnaire (N-). Il faut bien entendu également vérifier que cette surexpression concerne la composante invasive de la tumeur mammaire.

3. Marqueurs d'invasivité

3.1 Protéases

a. Cathepsine D

Des taux élevés de cathepsine D sont retrouvés chez des patientes présentant un risque de rechute accru. Il n'y a cependant pas de rapport d'expert sur la valeur prédictive de la cathepsine D chez les patientes sans envahissement ganglionnaire.

b. L'activateur du plasminogène: uPa et son inhibiteur

Des taux élevés d'uPa (urokinase-type plasminogène activator) et de son inhibiteur PAI-1 (type 1 inhibitor) seraient liés à un mauvais pronostic chez les patientes N- (sans envahissement ganglionnaire axillaire) [2]. D'après la même étude, il existerait une corrélation entre le taux de ces deux marqueurs et la survie sans récurrence ainsi que la survie globale.

« Sur la base de mesure du taux de ces marqueurs, plus de la moitié des patientes N- peuvent être considérées comme ayant un faible risque de récurrence ».(*Dr A Prechtl*) [2]. Après un suivi moyen de 32 mois¹, les auteurs ont montré que le risque de récurrence était inférieur à 10% chez les patientes N- avec un taux bas d'uPa et de PAI-1. Une analyse systématique de ces marqueurs, permettrait d'éviter une chimiothérapie adjuvante et ses effets secondaires chez certaines patientes opérées mais ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire axillaire.

3.2 Protéine BAG-1

Chez les patientes avec un cancer du sein de stade I ou II, un niveau d'expression élevé de la protéine BAG-1 dans la tumeur est associé à un allongement de la survie [64]. Ainsi, un taux élevé de BAG-1 dans la tumeur est associé à un taux de survie à 10 ans de 81%, contre 50% en cas d'absence de la protéine.

¹ Les taux d'uPa et de PAI-1 ont été déterminés par ELISA chez 556 patientes N- opérées d'un cancer du sein. Parmi elles, 246 n'ont pas reçu de traitement complémentaire en raison d'un faible taux de ces marqueurs. Les 315 autres sujets présentaient des taux élevés d'uPa et de PAI-1 :114 ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante(CMF°)et 201 ont fait l'objet d'un suivi médical sans médication particulière.

« La différence de survie entre ces groupes de patientes est plutôt importante et nous pensons avoir mis en évidence un nouveau marqueur qui pourrait être un test diagnostique important pour les médecins afin de prévoir la maladie métastatique. » (*Dr Turner, Thomas Jefferson University, co-auteur de l'étude*) [64].

BAG-1 apparaît comme le meilleur marqueur de la survie à 10 ans, et ce quel que soit le statut ganglionnaire. En résumé, les auteurs estiment qu'en l'absence d'envahissement ganglionnaire, un faible taux de BAG-1 pourrait justifier le recours à des traitements agressifs, chez les patientes avec un cancer du sein au stade précoce.

3.3 Protéine RCP

Le taux sanguin de la riboflavin carrier protein (RCP) ainsi que sa répartition tissulaire pourraient être utilisés en tant que marqueur dans le diagnostic et le pronostic des cancers du sein [37]. Les femmes avec un cancer métastatique ont un taux de RCP significativement supérieur à celui des femmes prélevées à un stade précoce du cancer. Ceci suggère une corrélation entre les taux de RCP et le degré d'évolution de la maladie. La protéine RCP a été localisée par des anticorps monoclonaux dans le cytoplasme cellulaire des carcinomes, ce qui laisse supposer que les cellules malignes sont la source des taux élevés de RCP dans les cancers du sein.

« Il est probable que la mesure du taux de RCP sanguine deviendra un marqueur très utile à la fois pour évaluer le pronostic de la maladie et pour affiner sa thérapie ainsi que pour classer les facteurs de risque des patients » ont conclu les auteurs.

3.4 Cycline E

La cycline E participe au contrôle du cycle cellulaire. Un taux élevé de cycline E serait fortement associé à un plus mauvais pronostic dans le cancer du sein [38]. Ce résultat étudie la cycline E dans les tumeurs de près de 400 patientes avec un cancer du sein. Le suivi médian était de 6,4 ans. D'après les auteurs le risque de décès par cancer du sein est 13,3 fois plus élevé en cas de concentration élevée de cycline E comparé aux concentrations les plus basses relevées dans leurs analyses.

CONCLUSION

Les généralités sur les marqueurs tumoraux et le cancer du sein nous ont permis de mieux appréhender l'étude des différents marqueurs préconisés dans la prise en charge complète de cette maladie. Le développement des anticorps monoclonaux a permis la mise en évidence et le dosage de nombreux antigènes associés à des tumeurs et en particulier aux tumeurs mammaires. Ce sont l'ACE et le CA 15-3 qui restent parmi les traceurs sériques les plus étudiés et utilisés dans le cancer du sein. Les recommandations de l'*American society of clinical oncology* (ASCO) sur le bon usage des marqueurs dans le cancer du sein laissent peu de place pour leur utilisation médicale courante.

Le CA 15-3 n'est pas très utile ni dans le dépistage, ni dans le diagnostic en raison de sa faible sensibilité pour les cancers localisés et de sa faible spécificité d'organe. C'est un excellent marqueur d'évolution du cancer du sein et les variations de sa concentration sont le reflet de l'efficacité ou de l'inefficacité du traitement. Enfin, s'il présente une faible sensibilité en cas de récurrence loco-régionales, une augmentation à ce stade constitue un facteur pronostique important de métastases ultérieures.

L'infériorité de l'antigène carcinoembryonnaire est unanimement reconnue ; néanmoins, son dosage peut se révéler intéressant pour le suivi du traitement lorsque le CA 15-3 reste normal. L'association du CA 15-3 avec l'ACE ou le TPS, montre une augmentation de la sensibilité pour la recherche des métastases mais le bénéfice ne semble pas assez important pour que le dosage soit proposé en routine.

D'autres marqueurs tissulaires ne doivent pas être négligés au moment du diagnostic tels les récepteurs hormonaux (à l'œstrogène et à la progestérone) ou la surexpression du récepteur HER2. Ils permettent une meilleure adaptation du traitement.

Enfin, de nombreux marqueurs en cours d'étude, sont actuellement proposés principalement pour leur propriété pronostique, toujours dans l'attente peut-être utopiste du « marqueur extraordinaire » capable de révéler une tumeur et plus encore de déboucher sur des indications thérapeutiques.

ANNEXE 1 : Siège des principales métastases au diagnostic

Métastases au diagnostic	Pourcentage
Absence	91%
Présence	9%, parmi lesquels :
Plusieurs sites	36%
Squelette	29%
Plèvre, poumon	12%
Ganglions	10%
Peau	5%
Foie	3%
Cerveau	2%
Autre	3%

ANNEXE 2 :Facteurs prédictifs de l'évolution métastatique

Type	« Poids pronostique »
<i>Facteurs cliniques</i>	
Age jeune	+++
Préménopause	++
Age >70 ans	++
Taille tumorale	+++
Atteinte ganglionnaire axillaire	+++
<i>Facteurs histologiques et biologiques</i>	
Taille tumorale	+++
Atteinte ganglionnaire histologique	+++
Nombre de ganglions axillaires envahis (> 4)	+++
Effraction capsulaire	+
Grade élevé	+++
Embolie vasculaire	+++
Marges d'exérèse envahies	++
Absence de composante intracanales	+
Absence de récepteurs hormonaux	++
<i>Marqueurs de prolifération élevés</i>	
Index mitotique	+++
% des cellules en phase S	
Expression d'antigènes exprimés au cours du cycle cellulaire	

ANNEXE 3 :Facteurs prédictifs de récurrence locale mammaire après traitement conservateur

Type	« Poids pronostique »
<i>Facteurs cliniques</i>	
Age jeune*	+++
Préménopause	++
Taille tumorale	±
Volume du sein	±
<i>Facteurs histologiques</i>	
Grade élevé	+++
Embolie vasculaire	+++
Marges envahies + **	+++
Marge d'exérèse envahies	++
CCIS**	±
Taille tumorale	±
Traitement inadapté	+++

*âge < 35 ans ou < 40 ans selon les études

**Composante intracanalair *in situ* associée à la composante infiltrante, en « grande abondance ».

ANNEXE 4 [2]:

Etudes ayant évalué les pourcentages d'élévation du taux initial de CA 15-3 en fonction du statut TNM

Références	Effectif	Seuil kU/L	T			N		
			1	2	3/4	0	1-3	>3
[BOCCARA 1998]	582	30	10,6%	13,6%	43,1%	9,2%	26,8%	
[FERRERO 1994]	555	25	19,3%	25,3%	48,7%	21,9%	22,3%	41,7%
[GION 1991]	667	31	12,7%	16,2%	31,2%	10,3%	11,5%	31,3%
[OHANLON 1995]	500	30	8,2%	22,9%	52,9%	12,9%	30%	56,3%
[PIROLO 1991]	103	28,7	25%	40%	57%	11%	25%	
[PONSANICET 1987]	85N- 39N+ 55M+	25	9%	18%	27%	16%	54%	

T :tumeur ; N :ganglion ; M :métastase

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe anatomique du sein.....	22
Figure 2 : Cellules sécrétantes.....	23
Figure 3 : Appareil excréteur	24
Figure 4 : Processus de prolifération cellulaire.....	26
Figure 5 : Coupe de tissu conjonctif : carcinome canalaire in-situ	27
Figure 6 : Coupe de tissu conjonctif : carcinome lobulaire in-situ	28
Figure 7 : Aires ganglionnaires	30
Figure 8 : Taux d'incidence du cancer du sein en fonction de l'année (standardisé monde pour 100 000 personnes-années).....	33
Figure 9 : Taux de mortalité des différents types de cancers chez la femme (Taux standardisé sur l'âge pour 100 000 personnes) pour l'année 2000.....	34
Figure 10 :Taux de mortalité du cancer du sein chez la femme entre 1980 et 2000 (Taux standardisé sur l'âge pour 100 000 personnes)	35
Figure 11 : Incidence et mortalité par âge pour l'année 2000.....	36
Figure 12 : Incidence et mortalité : comparaison européenne	37
Figure 13 : Image normale	51
Figure 14 : Fibroadénome	51
Figure 15 : Répartition des localisations métastatiques	54
Figure 16 : Trois générations d'anticorps monoclonaux.....	64
Figure 17 : Taille relative de la tumeur selon le mode de détection	72
Figure 18 : Taux de participation par campagne de dépistage.....	73
Figure 19 : Représentation graphique de la distribution du marqueur entre deux populations.....	78
Figure 20 : Dosage radioimmunologique sans compétition.....	80
Figure 21 : Analyse en phase homogène liquide TRACE	82
Figure 22 : Structure de l'Europium	83
Figure 23 : Technique par électrochimiluminescence.....	85
Figure 24 : Révélation électrochimique	85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principaux marqueurs tumoraux	14
Tableau 2 : Classification TNM par stades	30
Tableau 3 : Incidence des cancers féminins les plus fréquents	31
Tableau 4 : Nombre estimé de cas de cancer du sein féminin entre 1980 et 2000	32
Tableau 5 : Risque de cancer du sein en fonction des différents facteurs.....	47
Tableau 6: Regroupement des principales molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein.....	59
Tableau 7 : Principaux schémas thérapeutiques utilisés dans le cancer du sein	60
Tableau 8: Fréquence conseillée de l'Auto examen des seins.....	69
Tableau 9: Fréquence conseillée de la mammographie	70
Tableau 10 : Classification des méthodes de dosages immunologiques.....	76
Tableau 11 : Causes d'élévation du CA 15-3 en dehors du cancer du sein.....	88
Tableau 12 : Pourcentage d'élévation du taux initial de CA 15-3 en fonction du statut TNM 90	
Tableau 13: Etudes ayant évalué le gain de sensibilité (%) lié à l'association de différents marqueurs au CA 15-3 dans le cancer du sein	97

BIBLIOGRAPHIE

ARTICLES

- 1 **ARMSTRONG K.** Genetic susceptibility to breast cancer: from the roll of the dice to the hand women were dealt. *JAMA*, 2001; 285: 2907-09.
- 2 **BASUYAU J.P., BLANC-VINCENT M.P., BIDART J.M., DAVER A., DENEUX L., ECHE N., GORY-DELABAERE G., PICHON M.F., RIEDINGER J.M.** Standards, Options et Recommandations (SOR) : marqueurs tumoraux sériques du cancer du sein. *Bull. Cancer*, 2000; 87(10) : 723-37.
- 3 **BEAUDONNET A., COHEN R.** Antigène carbohydate 15-3. *Cahier de formation hormonologie*, 1996.
- 4 **BELLET D., MLIKA-CABANNE N., BEDENNE L., BRUN B., DEMEAUX J.L., LEGRAND J.L., LORIMIER G., MIGNOTTE H., OLLIVIER J.M., PIPERNO-NEUMANN S., RINALDI Y., ROUSSET H., RYMER J.C.** Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. *Recommandations de Pratique Clinique, SNFGE*, 2001.
- 5 **BELLET D.** Actualités sur les marqueurs biologiques des tumeurs: réalités et perspectives. *Bull. Cancer*, 1998 ; 85(1) : 71-3.
- 6 **BENZADON G.** THS et cancer du sein : les données du suivi d'un million de femmes. *Lancet*, 2003 ; 362 : 414-15 et 419-32.
- 7 **BERTIER J.S.** Intérêt des dosages sériques de l'ACE et du CA 15-3 dans les cancers du sein métastatiques traités par chimiothérapie cytotoxique : à propos de 96 patientes prise en charge au C.R.L.C de Montpellier. Th : Médecine : Montpellier I, 2000; 11023.
- 8 **BOCCARA C.** Evaluation du CA 549, de l'ACE et du TPS en association. Th : Pharmacie : Rouen, 1996 ; P017.

- 9 **BOCCARA C., BASUYAU J.P., BRUNELLE P., BASLET P., BERRY M., CHEVRIER A.** Apport du CA 15-3 en cancérologie mammaire. *Immunoanal. Bio. Spec.*, 1998 ; 13 : 19-25.
- 10 **BOCHAR D.A., WANG L., BENIYA I., KINEV A., XUE Y., LANE W., WANG W., KASHANCHI F., SHIEKHATTAR R.** BRCA1 is associated with a human SWI/SNF-related complex: linking chromatin remodeling to breast cancer. *Cell*, 2000; 102: 257-65.
- 11 **CHANO T., KONTANI K., TERAMOTO K., OKABE M., IKEGAWA S.** Truncating mutations of RB1CC1 in human breast cancers. *Nature genetics*, 2002 ; 10 : 1038.
- 12 **CHATELAIN F.** Les dosages RIA et IRMA: étude théorique et applications cliniques. Marqueurs tumoraux sériques NSE et CA 15-3. Th : Pharmacie : Besançon, 1988 ; 3502.
- 13 **CHEN C.L., S WEISS N., NEWCOMB P., BARLOW W., WHITE E.** Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA*, 2002 ; 287: 734-41.
- 14 **CHENEVIX TRENCH G.** atm gene. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002; 94(3): 205-15.
- 15 **COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER.** Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies. *Lancet*, 2001 ; 358: 1389-99.
- 16 **DORIDOT V., B.CLOUGH K.** Cancers du sein. *La revue du praticien*, 2001 ; 51 : 1239-44.
- 17 **EBER M.** Les marqueurs tumoraux, *Bio supplément*, 1998 ; 199.
- 18 **EXTRA J.M.** Présentation de l'Eurocancer 2003. *Eu. J. Canc. Sup.*, 2003 ; 1(5) : 201-2.

- 19 **FERRERO J.M., NAMER M.** Intérêt clinique du CA 15-3 dans le cancer du sein. *Immunoanal. Bio. Spec.*, 1994 ; 9: 43-46.
- 20 **FORD J., HARTMAN A.R.** BRCA1, *Nature genetics*, 2002 ; 10:1038.
- 21 **FRIDMAN WH., BERGER A., LEE R.S., TARTOUR E.** Actualités en immunologie tumorale. *Bull. Canc*, 1998 ; 85(1) : 29-30 et 71-3.
- 22 **GAIRARD B., MATHELIN C., SCHAFFER P.** Cancer du sein : épidémiologie, facteurs de risque, dépistage. *La revue du Praticien*, 1998 ; 48(1) : 21-7.
- 23 **GASTL G., SPIZZO G., OBRIST P., DUNSER M., MIKUZ G.** Ep-CAM overexpression in breast cancer as a predictor of survival. *Lancet*, 2000 ; 356: 1981-82.
- 24 **GHERARDI C., ROUMIER A-S. , DUBUCQUOI S., DESSAINT JP.** Les cryptates appliqués au dosage des marqueurs tumoraux, *Ann. Biol. Clin.* , 1998 ; 56(1) : 92-5.
- 25 **GION M., MIONE R., NASCIMBEN O., VALSECCHI M., GATTI C., LEON A.** The tumour associated antigen CA 15-3 in primary breast cancer. Evaluation of 667 cases. *Br. J. Cancer*, 1991 ; 63 : 809-813.
- 26 **GRAY H., SAUGER F., MAITROT B.** Dosage de deux marqueurs tumoraux (alpha-fœtoprotéine et antigène carcinoembryonnaire) dans le sérum par une nouvelle technique immunonéphélométrique. *Ann. Biol. Clin.* , 1997 ; 55 : 597-600.
- 27 **GROSCLAUDE P., FALIU B.** L'importance du problème : incidence, mortalité, survie. *Actualité et dossier en Santé publique*, 1998 ; 25 : 18-26.
- 28 **GUADAGNI F., FERRONI P., CARLINI S., MARIOTTI S., SPILA A., ALOE S., ALESSANDRO R., CARONE M.D., CICCETTI A., RICCIOTTI A., VENTURO I., PERRI P., DI FILIPPO F., COGNETTI F., BOTTI C., ROSELLI M.** A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer : a prospective longitudinal study. *Clinical Canc. Res.*, 2001; 7: 2357-62.

- 29 GUADAGNI F., ROSELLI M., SPILA A., BOTTI C., ABBOLITO M.R., ARCURI R., CONTI L., LOPEZ M., CAVALIERE R., GONDOLFO G.M.** Evaluation of tissue polypeptide specific antigen in serum from patients with benign and malignant mammary disease: clinical correlation. *Presented at: The XXIInd meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.*1994 ; sept:18-22.
- 30 GURY C., RICHARD D., DUSOUCHET T.** Le cancer du sein. *Le moniteur des pharmacies*, 2000 ; 2344(11) : 6-14.
- 31 HAENTJENS G.** Valeurs cliniques comparées de l'ACE et du CA 15-3 chez les patients porteurs d'un carcinome mammaire. Th : Médecine :Tours, 1990 ; 3064.
- 32 HAMAGUCHI M., METH J.L., KLITZING C., WEI W., ESPOSITO D., RODGERS L., WALSH T., WELCSH P., KING M.C., WIGLER M.H.** DBC2, a candidate for a tumor suppressor gene involved in breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002 ; 99: 13647-52.
- 33 HORTON R.** Intérêt des programmes de dépistage par mammographie remis en cause, *Lancet*, 2001 ; 358 : 1340-42.
- 34 HOYLE N.R., BOEHRINGER MANNHEIM RESEARCH CENTRE, TUTZING.** The application of Electrochemiluminescence to immunoassay based analyte measurement. *8th International Symposium of Bioluminescence and Chemiluminescence, University of Cambridge.*1994 ; sept: 5-8.
- 35 HUTCHINSON F.** Night shift work, light at night and risk of breast cancer. *J Nat Cancer Institute*, 2001 ; 20 : 1557-62.
- 36 INSA A., LLUCH A., PROSPER F.** Pronostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer. *Breast cancer.Res.Treat.* 1999 ; 56 : 67-78.

- 37 **KARANDE A.A., SRIDHAR L., GOPINATH K.S., RADHAKANTHA ADIGA P.** Riboflavin carrier protein : a serum and tissue marker for breast carcinoma. *Int. J. Cancer*, 2001 ; 95(5): 277-81.
- 38 **KEYOMARSI K., TUCKER S.L., BUCHHOLZ T.A., CALLISTER M., DING Y., HORTOBAGYI G.N., BEDROSIAN I.** Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2002 ; 347: 1566-75.
- 39 **KOENDERS P.G., BEECH L.V., KLOPPENBORG P.W.** Human breast cancer: survival from first metastasis. Breast Cancer Study Group. *Breast cancer Res. Treat.* 1991 ; 18:27-31. [4]
- 40 **MATHIS G.** La méthode T.R.A.C.E. *Revue de l'ACOMEN*, 1998 ; 4(3).
- 41 **MC CORMACK A., DOS SANTOS SILVA I., DE STAVOLA B.L., LEON D.A., LITHELL H.O.** Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: results from long term follow up of swedish cohort. *B.M.J.*, 2003 ; 326: 248-51.
- 42 **MCNIGHT A.** Futur technic for breast cancer diagnose. *Am. J. of Roentgenology*. 2002 ; 178: 1411-7.
- 43 **MC TIERNAN A., KOOPERBERG C., WHITE E., WILCOX S., COATES R., ADAMS-CAMPBELL L., WOODS N., OCKENE J.** Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the women's health initiative cohort study. *JAMA*. 2003 ; 290: 1331-36.
- 44 **MEIJERS-HEIJBOER H., VAN DEN OUWELAND A., KLIJN J., WASIELEWSKI M., DE SNOO A., OLDENBURG R., HOLLESTELLE A., HOUBEN M., CREPIN H., VAN VEGHEL-PLANDSOEN M., ELSTRODT F., VAN DUIJN C., BARTELS C., MEIJERS C., SCHUTTELESLEY MC GUFFOG M., THOMPSON D.** Low penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2 in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nature Genetics*, 2002 ; 31: 55-59.

- 45 **MURIN S., INCIARDI J.** Cigarette smoking and the risk of pulmonary metastasis from breast cancer. *Chest*, 2001 ; 119: 1635-40.
- 46 **O'HANLON D.M., KERIN M.J., MAKER D., GRIMER H., GIVEN H.F.** An evaluation of preoperative CA 15-3 measurement in primary breast carcinoma. *Br. J. cancer*, 1995 ; 71(6): 1288-91.
- 47 **OLSEN O., GOTZSCHE P.C.** Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet*, 2001 ; 358: 1340-42.
- 48 **PELEGRIN A., XAVIER F., BARBET J., BARTHOLEYNS J., BATY D., BUCHEGGER F., CHATAL J.F., DUBIEF F., GUERREAU D., GRUAZ-GUYON A., LAMOTTE D., LESERMAN L., MACH J.P., ROBERT B., SACCAVINI J.C., TEILLAUD J.L., TEULON I.** Immunociblage des tumeurs: situation et perspectives en 2000. *Bull. Cancer*, 2000 ; 87(11) :777-91.
- 49 **RIEDINGER J.M.** Les marqueurs tumoraux sériques dans le cancer du sein. *Journal d'information biomédicale*, 1999 ; 55: 9-12.
- 50 **SAEZ S., CHEIX F., ASSELAIN B.** Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. *Breast cancer Res. Treat.* 1993 ; 3:345-54.
- 51 **SCHIDT P., SCHULTZ K.D., STURM G., PRINZ L.L.** CA as a tumour marker in breast cancer. *Int J Biol Markers*, 1987 ; 2.
- 52 **SHAPIRO S., ROSENBERG L., PALMER JR., RAO R.S., ZAUBER A.G., STROM B.L., WARSHAUER M.E., HARLAP S.** Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1996 ; 143: 25-37.
- 53 **SIVARAMAN L.** p 53 and breast cancer. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1998 ; 22 : 12379-84.
- 54 **SOUSSI T.** p53: gène suppresseur de tumeur. *Bull. Cancer*, 2000 ; 87(10) : 691-2.

- 55 SPYRATOS F.** Les formes alpha et bêta du récepteur aux estrogènes: implications cliniques dans le cancer du sein. *18^{ème} colloque en Immunoanalyse et biologie spécialisée*, 2001 ; Nantes.
- 56 STANDARDS, OPTIONS, RECOMMANDATIONS.** Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein non métastatique. *Journal de la Fédération nationale de Lutte Contre le Cancer*, novembre 2001.
- 57 STIEBER P., MOLINA R., CHAN D. W., FRITSCHÉ H.A., BEVRAU R., BONFRER J.M.G., FILELLA X., GORNET T.G., HOFF T., JAGER W., VAN KAMP G.J., NAGEL D., PEISKER K., SOKOLL L.J., TROALEN F., UNTCH M., DOMKE I.** Evaluation of the analytical and clinical performance of the Elecsys ® CA 15-3 immunoassay. *Clin. Chem.*, 2001 ; 47(12) : 2162-2164.
- 58 STOPPA-LYONNET D., ANSQUER Y., DREYFUS H., GAUTIER C., GAUTHIER-VILLARS M., BOURSTYN E., CLOUGH K., MAGDELENAT H., POUILLART P., VINCENT-SALOMON A., FOURQUET A., ASSELAIN B.** Familial invasive breast cancers :worse outcome related to BRCA1 mutations. *J. Clin. Oncol.*, 2000 ; 18(24): 4053-59.
- 59 TAMPELLINI M., BERRUTI A., GERNINO A.** Relationship between CA 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *Br. J. cancer*.1999 ; 75:698-702.
- 60 TARTOUR E., DORVAL T., LEE R.S., FRIDMAN W.H.** L'immunothérapie dans le traitement des cancers. *La presse Médicale*, 1996 ; 25 : 1717-22.
- 61 TOUITOU Y., BOGDAN A.** Etude critique des marqueurs tumoraux récents. *Bull. Cancer*, 1988 ; 75: 247-62.
- 62 TRETARRE B.** Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. *Publication de l'Institut de Veille Sanitaire*, 2003 : 99-102.

- 63 TROALEN F.** Evaluation de l'Elecsys 2010 rack à l'institut Gustave-Roussy. *Journal d'information biomédicale*, 2001 ; 59: 18-20.
- 64 TURNER B.C., KRAJEWSKI S., KRAJEWSKA M., HAFFTY B.G., REED J., GUMBS A., CARTER D., REBBECK T.R., TAKAYAMA S.** BAG-1: a novel biomarker predicting long-term survival in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2001 ; 19(4): 992-1000.
- 65 VRANJESVIC D., FILMONT J.E., META J., SILVERMAN D.H., PHELPS M.E., RAO J., VALK P., CZERNIN J.** Whole-Body PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J. Nucl. Med.*, 2002 ; 43: 325-29.
- 66 YANG H., JEFFREY P., MILLER J., KINNUCAN E., SUN Y., THOMA N.H., ZHENG N., CHEN P.L., LEE W.H., PAVLETICH N.P.** BRCA2 function in DNA binding and recombination. *Science*, 2002 ; 297: 1837-48.

SITES INTERNET

www.anaes.fr: site de l'Agence nationale pour l'Accréditation et l'Evaluation en santé.

www.arcs.asso.fr: site de l'Association d'aide à la Recherche Cancérologique au centre René Huguenin de Saint Cloud : articles et cours pour patients et professionnels.

www.baclesse.fr: site du Centre François Baclesse (centre de lutte contre le cancer de basse normandie), liens vers des cours de cancérologie générale.

www.caducee.net: réseau et système d'information santé au service des professionnels : actualités médicales, articles en ligne.

www.doctissimo.fr: site présentant une actualité santé très variée.

www.e-santé.fr: magazine hebdomadaire de santé et des maladies : articles, guides pratiques, forum.

www.essentielles.net: site d'échange consacrées aux femmes atteintes de cancer du sein : dossiers, forum.

www.esthetique.qc.ca: site du Centre de médecine et de chirurgie esthétique de québec : informations sur la reconstruction mammaire.

www.fnclcc.fr: site de la Fédération Nationale des centres de Lutte Contre le Cancer, présentant le document: Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer du sein non métastatique.

www.home.tiscali.be/salvatore.murgo: site du Docteur Salvatore Murgo sur le cancer du sein destiné à l'information des patients et des professionnels de santé, de l'anatomie au pronostic.

www.ifrance.com/rossant/cancero.htm: extraits du livre des Dr Lyonel Rossant et Jacqueline Rossant-Lumbroso sur la santé.

www.image.thelancet.com: version électronique du journal *The Lancet*.

www.inrp.fr: site de l'Institut National de Recherche Pédagogique : publications médicales en ligne.

www.invs.santé.fr: site de l'Institut National de Veille Sanitaire présentant le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.

www.john-libbey-eurotext.fr: site de la presse médicale : accès à de nombreux articles et revues principalement en anglais.

www.labnews.de: site du laboratoire Bayer.

www.medespace.com: Formation médicale et paramédicale en ligne (revues de presse, comptes rendus de congrès).

www.persowanadoo.fr/unibioreims: site regroupant des biologistes rémois : fiches techniques dans de nombreux domaines dont la cancérologie.

www.pharmacorama.com: site de pharmacologie et de guide de l'usage des médicaments.

www.quotimed.com: site du Quotidien du médecin, revue et forum en ligne.

www.rochediagnostics.fr: site du laboratoire Roche Diagnostics France présentant ses produits.

www.santé.ujf.grenoble.fr: site du pôle santé de Grenoble : Université Joseph Fourier.

www.sfa.ipsa.ch: site de l'institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies.

www.sfri.fr: site du syndicat de l'industrie du diagnostic in vitro, présentant la revue : Biologie et Santé.

www.snfge.asso.fr: site de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie : informations sur les marqueurs tumoraux.

www.snv.jussieu.fr: site de l'Université de santé de Paris-Jussieu. On y trouve notamment, des cours développés sur les méthodes de dosage des biomolécules.

www.univ-lille2.fr: site de l'Université droit et santé de Lille2 : cours en ligne.

www.zoomcancer.com: site dédié au cancer avec la participation de spécialistes en oncologie.

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, le Directeur de L'U.E.R

Nom - Prénoms: JEAN Bénédicte Isabelle Marie

Titre de la Thèse: Intérêt des marqueurs tumoraux dans le cancer du sein

Résumé de la Thèse :

Les marqueurs tumoraux ont permis, au cours des dernières décennies, une grande avancée en cancérologie. Aucun marqueur n'est idéal, c'est à dire présentant les propriétés de sensibilité, spécificité, accessibilité, et reflétant parfaitement la masse tumorale et la localisation cancéreuse. Ils jouent cependant tous un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des patients cancéreux. Le CA 15-3 et l'ACE sont les plus utilisés dans le cancer du sein, qui touche aujourd'hui une femme sur dix et se trouve être la première cause de mortalité par cancer chez la femme. La majorité des cancers du sein surviennent sans risque apparent connu. Parmi les nombreux facteurs de risque incriminés, seule la prédisposition familiale donne un risque relatif important. Le dosage des marqueurs présente un intérêt croissant du dépistage à la mise en place du traitement et prend toute son importance dans le suivi thérapeutique et la détection précoce des récidives et des métastases. De nombreux autres marqueurs, plasmatiques ou tissulaires sont à l'étude mais non utilisés en routine.

MOTS CLES : CANCER DU SEIN, MARQUEURS TUMORAUX, CA 15-3, ACE, IMMUNODOSAGES, RECEPTEURS HORMONAUX.

JURY

PRESIDENT : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférences de Biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Sylvie BARBEAU, Pharmacien Oncologue

Clinique de l'Orangerie - 8, rue de l'Orangerie ; 94170 Le Perreux sur Marne

Adresse de l'auteur : Am Tafelkreuz 12/03 – 78166 DONAUESCHINGEN (Allemagne)