

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple- un But- Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES
ET DE TECHNOLOGIE DE BAMAKO



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE

THESE N° 73

2017- 2018

PROFIL BIOCHIMIQUE DU MARQUEUR TUMORAL CA15-3 DANS LE CANCER DU SEIN AU LABORATOIRE DE L'HÔPITAL DU MALI ; A PROPOS DE 30 CAS

Thèse présentée et soutenue publiquement Le 11 /07 /2018 devant le jury de la faculté de pharmacie par **Mme. Hawa OUATTARA** pour obtenir le grade de docteur en pharmacie (diplôme d'état)

Jury

PRESIDENT :

Professeur Bacarou Kamaté

DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Moussa Abdoulaye Ouattara

CO-DIRECTEUR DE THESE :

Docteur Boubacar S. I. Dramé

MEMBRES :

Docteur Aphou Salle Koné

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018

ADMINISTRATION

DOYEN : Mr. Boubacar TRAORE - Professeur

VICE-DOYEN : Mr. Ababacar MAIGA - Professeur

SECRETAIRE PRINCIPAL : Mr. SEYDOU COULIBALY- Administrateur civil

AGENT COMPTABLE : Mr. FAMALE Dionsan - Contrôleur des Finances **PROFESSEURS
A LA RETRAITE**

Mr. Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
Mr. Mahamadou	CISSE	Biologie
Mr. Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
Mr. Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
Mr. Boukassoum	HAÏDARA	Législation
Mr. Moussa	HARAMA	Chimie Organique (décédé)
Mr. Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
Mr. Alou A.	KEÏTA	Galénique
Mr. Mamadou	KONE	Physiologie
Mr. Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
Mr. Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
Mr. Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
Mr. Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER DE SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

Mr. Mounirou	BABY	Hématologie
Mr. Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
Mr. Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
Mr. Alassane	DICKO	Santé Publique
Mr. Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
Mr. Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Mr. Flabou		BOUGOUDOGO	Bactériologie- Virologie
Mr. Mahamadou		DIAKITE	Immunologie Génétique
Mr. Souleymane		DIALLO	Bactériologie Virologie
Mr. Abdoulaye		DJIMDE	Parasitologie Mycologie
Mr. Akory Ag		IKNANE	Santé Publique/Nutrition
Mr. Ousmane		KOITA	Biologie-Moléculaire
Mr. Bourèma		KOURIBA	Immunologie, Chef de DER
Mr. Ousmane		TOURE	Santé Publique/ Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

Mr. Charles	ARAMA		Immunologie
Mr. Seydina A. S.	DIAKITE		Immunologie
Mr. Aldjouma	GUINDO		Hématologie
Mr. Ibrahima	GUINDO		Bactériologie-Virologie
Mr. Kassoum	KAYENTAO		Santé Publique/ Bio statistiques
Mr. Issaka	SAGARA		Santé Publique/ Bio statistiques
Mme. Fanta	SANGHO		Santé publique
Mr. Mahamadou S.	SISSOKO		Santé Publique/ Bio statistiques

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

Mr. Seydou S.	COULIBALY		Biochimie Clinique
Mme. Djénéba	COULIBALY		Nutrition/Diététique
Mr. Djibril M.	COULIBALY		Biochimie Clinique
Mme. Djénéba K.	DABITAO		Biologie Moléculaire
Mr. Souleymane	DAMA		Parasitologie Entomologie Médicale
Mr. Klétigui Casimir	DEMBELE		Biochimie Clinique

Mr. Issa	DIARRA	Immunologie
Mme. Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
Mr. Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
Mme. Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
Mr. Oumar	GUINDO	Epidémiologie
Mr. Falaye	KEÏTA	Santé Public/Santé Environnement
Mme. N'Deye Lalla Nina	KOÏTE	Nutrition
Mr. Birama A.	LY	Santé Publique
Mr. Yacouba	MAÏGA	Bio statistique
Mr. Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
Mr. Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
Mr. Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
Mr. Oumar	SANGHO	Epidémiologie
Mme. Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

Mr. Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique Mr. Ababacar I. MAÏGA Toxicologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Mr. Sékou BAH Pharmacologie, Chef de DER

M. Benoit Yaranga COUMARE Chimie Analytique

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

Mr. Dominique Patomo ARAMA Pharmacie Chimique

Mr. Tidiane DIALLO Toxicologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

Mr. Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
Mr. Mody	CISSE	Chimie Thérapeutique
Mme. Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
Mr. Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique

Mme. Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
Mr. Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
Mr. Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
Mr. Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
Mr. Madani	MARIKO	Chimie Analytique
Mr. Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
Mr. Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
Mr. Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique
Mr. Hamadou Abba	TOURE	Bromatologie

DER DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

Mr. Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
Mr. Saïbou	MAÏGA	Législation
Mme. Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Néant

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

Mr. Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
Mr. Moussa	SANOGO	Gestion
Mr. Yaya	COULIBALY	Législation
Mme. Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

Mr. Bakary Moussa	CISSE	Galénique
Mr. Issa	COULIBALY	Gestion
Mme. Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
Mr. Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
Mr. Antoine	DARA	Sciences Pharmaceutiques
Mr. Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
Mr. Adama	DENOU	Pharmacognosie
Mr. Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie

Mr. Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
Mme. Assitan	KALOGA	Législation
Mr. Hamar Boubacar	MAÏGA	Galénique
Mr. Ahmed	MAÏGA	Législation
Mme. Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
Mr. Aboubacar	SANGHO	Législation
Mr. Bourama	TRAORE	Législation
Mr. Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
Mr. Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
Mme. Aminata Tièba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
Mr. Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

DER DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

Mr. Cheick F. TRAORE	Biologie/Entomologie	Mr. Mahamadou TRAORE
	Génétique	

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Mr. Mouctar DIALLO	Biologie	Chef de DER
Mr. Lassana DOUMBIA		Chimie Appliquée
Mr. Abdoulaye TOURE		Entomologie-Médicale

3. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

Mr. Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
Mr. Modibo	DIALLO	Génétique
Mr. Abdoulaye	KANTE	Anatomie
Mr. Boureïma	Kelly	Physiologie Médicale
Mr. Moussa	KONE	Chimie Organique
Mr. Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS

Mr. Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
Mr. Babou	BA	Anatomie
Mr. Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie Médicale
Mr. Souleymane	COULIBALY	Psychologie de la Santé
Mr. Bouba	DIARRA	Bactériologie
Mr. Mamadou Lamine	DIARRA	Biologie Végétale, Botanique
Mr. Modibo	DIARRA	Nutrition
Mr. Moussa I.	DIARRA	Biophysique
Mr. Babacar	DIOP	Chimie
Mr. Atimé	DIMDE	Bromatologie
Mr. Yaya	KANE	Galénique
Mr. Boubacar	KANTE	Galénique
Mr. Abou Bakary	Maiga	Chimie Organique
Mr. Massambou	SACKO	SCMP/SIM
Mr. Modibo	SANGARE	Anglais
Mr. Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
Mme. Fatoumata	SOKONA	Hygiène du Milieu
Mme. Fana	TANGARA	Mathématiques
Mr. Abdel Kader	TRAORE	Pathologies Médicales
Mr. Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Dédicaces

Toutes les lettres ne seront trouvées les mots qu'il faut. . .

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance. Aussi c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse à. . .

ALLAH

Tout puissant qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

Ma maman, Mariétou Hamaye Singaré

Ce jour est spécial pour moi et plus encore pour toi

Par ce que plus que moi tu le mérites

Tu as été pour moi une maman exemplaire

Car en aucun moment je n'ai manqué

D'amour, d'affection et d'attention

Tu t'es battue nuit et jours pour m'offrir le meilleur

*Même après le décès de Papa tu as su me donner à la fois
l'affection d'un père et d'une mère*

*Maman chérie, je prie Dieu pour que tant d'autres de tes
souhais se réalisent*

*Qu'il te garde longtemps près de moi et que je puisse te
témoigner tout mon amour et ma gratitude.*

Mon feu Papa, Papa Chiaka Baba Ouattara

Papa chéri, c'est avec les yeux débordants

De larmes, d'amour et de reconnaissance que je rédige ces mots

L'aurai aimé par ce travail que nous avons débuté ensemble

*Te signifié toute ma gratitude, ma fierté d'avoir un papa aussi
merveilleux,*

Attentionné qui se souciait de tout le monde

*Mais je suis embrassée ne sachant comment l'exprimer avec
exactitude*

Par ce que le bon Dieu en a décidé autrement en t'arrachant à l'affection de nous tous (maman Hamaye, tata Binta et moi-même ta fille chérie) :

Alors je pleurs ton absence Papa chéri

Tu as de tout temps fait de moi un enfant comblé

Mes études étaient pour toi une priorité

En aucun moment près de toi, je me suis sentie seule ni dans

le besoin, seule ta présence me suffisait Quand j'avais mal

tu me soulageais

Quand je pleurais tu me consolais

Quand les forces m'abandonnaient, ta rigueur dans le travail m'en donnait

Quand j'étais malade tu ne quittais pas le chevet de mon lit

Même étant en mission tu m'appelais maintes fois par jour

Tu te rappelais tout le temps de ma date d'anniversaire. . .

Oh Papa chéri, toutes ces choses faisaient mon immense bonheur

Comment ne pas en être fière

*Comment ne pas être triste que tu ne sois pas là pour que je voie
l'expression de ton visage*

*En ce jour ci spécial, jour où ~ Mba~ comme tu m'as
toujours appelée, devenir docteur en pharmacie*

*Papa chéri, le plus grand héritage que tu m'aies laissé est la
sagesse*

*Durant toute la rédaction de cette thèse mes pensées étaient
tournées vers toi*

*Là où tu es aujourd'hui, je te crois fier et heureux de voir
naître ce jour l'aboutissement d'un travail de plusieurs
années*

Dors en paix Papa chéri, que la terre te soit légère amen !

Mon mari, Mr Bakoroba Kanta

*Merci cher époux pour le soutien et l'amour que tu me donnes,
que Dieu apporte toujours la sérénité dans notre foyer.*

Mention spéciale

Une mention spéciale à l'endroit de :

Mon oncle, Bassiaka Singaré

Oncle Baba, tu es plus qu'un père pour moi, je ne puis assez te remercier pour tout ce que tu fisses pour nous (ta sœur et moi) depuis le décès de Papa, que Dieu te récompense par le paradis. Mon tonton, Idrissa cissé

Cher tonton, vous avez été le promotionnel de papa, et je vous ai connu qu'après son décès, depuis vous avez été l'ami le plus attentionné en vers la famille de son ami défunt, je vous en remercie pour ça, que Dieu vous récompense par le paradis.

Mon frère, docteur Dougoutigui Job Tangara

Cher grand frère, je ne puis assez te remercier pour le soutien et l'encouragement sans faille pour la bonne Réalisation de ce travail, que Dieu fasse que je n'oublie ce moment.

Ma pharmacienne, Dr Madina Macky Fall

Tante, malgré les difficultés du moment, malgré que vous ne me connaissez pas, vous avez qu'à même m'acceptée dans votre pharmacie avec toutes les opportunités possibles. Je vous remercie pour la confiance et la considération que vous avez apportées à ma modeste personne, ainsi que la formation que j'ai reçue auprès de vous. Que Dieu vous récompense par le paradis.

Monsieur Madifila Sangaré

Mr Sangaré, depuis mon premier jour de stage à la pharmacie, tu m'as considérée comme une sœur tu as partagé avec moi les moments de tristesse et de joie, je te remercie pour tes maintes conseils. Que Dieu fasse que je n'oublie ces moments.

Monsieur Halidou Moussa Koné

Merci à vous pour votre disponibilité et votre bonne foi pour la réalisation de ce document. Que Dieu vous récompense par le paradis.

Monsieur Abdoulaye Dabo

Merci à vous pour votre entière collaboration pour la réalisation de ce document. Que Dieu vous récompense par le paradis.

Mon promotionnel Soumahila Traoré

Cher Ismaël, merci d'être là pour moi dans les moments de joie tout comme dans les moments de difficultés, durant ces six années passées ensemble tu as été pour moi un frère que je n'ai jamais eu. Merci à toi que Dieu te le récompense par le paradis.

Mon camarade interne, Dr Adama Koné

Cher collègue, tu as su été pour moi un confident, un conseiller, un complice bref un peu de tout. Merci à toi pour les moments passés ensemble au laboratoire. Que le bon Dieu réalise le plus chers de tes souhaits.

Monsieur Oussamatou Bamba

Merci Bamba pour la bonne compagnie au laboratoire. Que Dieu te récompense par le paradis.

Ma sœur docteur Mariam Karim Coulibaly

Cher grande sœur, merci pour ta disponibilité, tes conseils et ton encouragement pour la réalisation de ce travail, que Dieu te le rend au centime.

Ma sœur Assan Samake

Les mots me manquent cher Assan, merci pour tout.

Remerciements

Tout d'abord je remercie ma chère patrie le Mali pour la formation ;

Ensuite à l'endroit de tous les professeurs qui m'ont enseignée de l'école primaire jusqu'à la faculté ;

*Mes camarades internes : Dr Mohamed Doumbia,
Modibo Safia Dramé, Yohana Dembélé, Dr Nathalie
Samaké et Dr Adama Koné ;*

*Egalement mes cadets interne Ousmane Toulibaly et
Jerome Moukoro ainsi qu'à mes cadets stagiaires du
laboratoire de l'hôpital du Mali ;*

*A tous les personnels et stagiaires du laboratoire de l'hôpital
Du Mali ;*

*A tous les personnels de la Pharmacie DJNA à djélibougou
sur la route de Koulikoro ;*

*A tous mes tonton, mes tata, mes sœurs, mes frères ainsi qu'aux
cousins et cousines ;*

A madame Laya Poudiougou et sa famille

A toute la promotion N°Golo Diarra ;

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la bonne
réalisation de ce document.*

Hommages aux membres du jury

À notre maître et président du jury, Pr. Bakarcou Kamaté

Professeur agrégé en anatomie pathologie à la FMOS/USTTB ;

Praticien hospitalier ;

Enseignant chercheur

Cher maître, malgré vos multiples occupations, vous avez accepté sans réserve de présider ce jury de thèse. Votre grande expérience et votre rigueur dans la recherche est incontournable pour l'amélioration qualitative de ce travail.

Veillez accepter cher maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge, Dr Aphou Sallé Koné

Spécialiste en radiothérapie ;

Chef de service de radiothérapie de l'hôpital du Mali

Cher maître, c'est pour nous un réel plaisir de vous compter parmi nos juges.

Votre sincérité, votre rigueur et votre bravoure sont autant d'atouts que nous vous envions. C'est un honneur pour nous aujourd'hui de pouvoir bénéficier de vos conseils.

Vos remarques et suggestions ont largement contribué à l'amélioration de la qualité de ce travail. Pour avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici cher maître, l'expression de nos sincères remerciements.

A notre maître et co-directeur de thèse, Dr Boubacar S. J. Dramé

Médecin biologiste, biologiste chercheur ;

Maître-assistant en biochimie clinique à la FMOS ;

Chef de service du laboratoire d'analyse de biologie médicale et anatomopathologie de l'hôpital du Mali

Cher maître, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous accueillir dans votre service. Vous nous avez ouvert les portes pour la réalisation pratique de ce travail et nous vous en serons toujours reconnaissants.

Que vous soyez remercié d'avoir accepté, sans aucune réserve, d'évaluer cette thèse à sa juste valeur et de nous faire part de vos remarques sûrement pertinentes qui, avec un peu de recul, contribueront, sans nul doute, au perfectionnement du présent travail.

*A notre maître et directeur de thèse, Pr. Moussa Abdoulaye
Ouattara*

*Professeur agrégé en chirurgie thoracique et cardiovasculaire ;
Secrétaire générale de la société de chirurgie thoracique,
cardiovasculaire*

Cher maître, c'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme directeur de thèse. Les moments que nous avons eu à passer ensemble nous ont permis d'apprécier votre qualité humaine, votre patience et votre détermination pour le travail bien fait. Vous n'avez ménagé ni votre temps, ni votre énergie pour nous guider dans la réalisation du présent travail.

Nous vous prions de recevoir ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Sommaire

Liste des abréviations.....	22
Liste des figures.....	24
Liste des tableaux.....	25
I. Introduction.....	26
II. Objectifs.....	28
III. Généralités.....	29
3.1. Rappels.....	29
3.2. Revue de la littérature sur le Cancer du sein.....	31
3.3. Marqueur biologique sérique et cancer du sein.....	41
IV. Matériel et méthodes.....	47
V. Résultats.....	51
VI. Commentaires et discussion.....	63
VII. Conclusion et recommandations.....	66
VIII. Références.....	68
Annexe.....	74

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE : antigène carcino-Embryonnaire

AFP : alphafoetoprotéine

ASCO : american society of clinical oncology

ANAES : agence national d'accréditation et d'évaluation en santé

BPOCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

BRCA : breast cancer antigen

CA : antigène carbohydate

CA15-3 : antigène carbohydate 15-3

CA19-9 : antigène carbohydate 19-9

CA125 : antigène carbohydate 125

CCI : carcinome canalaire infiltrant

CCIS : carcinome canalaire in situ

CLI : carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : carcinome lobulaire in situ

EGTM : european group on tumor markers

ESMO : european society for médical oncology

FAPH : faculté de pharmacie

FMOS : faculté de médecine et d'odonto stomatologie

FNCLCC : fédération nationale des centres de lutte contre le cancer

FSH : hormone folliculostimulante

GnRH : hormone de délibération des gonadotrophines hypophysaires

HCG : hormone chorionique Gonadotrope

HTA : hypertension artérielle

LH : hormone lutéine

MCF-7 : michigan cancer foundation 7

MUC-1 : mucine1

NSE : neuron-specific-enolase

OMS : organisation mondiale de la santé

PEM : polymorphicepitheliulmucin

PSA : antigène spécifique de la prostate

RAS : rien à signaler

SBR : Scarff Bloom et Richardson

SCC : squamous cell Carcinoma

TNM : tumeur primaire-adénopathies régionale-métastase

UICC : union internationale contre le cancer

UI/ml : unité internationale par millilitre

Liste des figures

Figure 1 : coupe sagittale du sein.....	29
Figure 2 : coupe du tissu conjonctif du C C I S.....	34
Figure 3 : coupe du tissu conjonctif du C L I S.....	35
Figure 4 : diagramme de répartition des malades selon la procréation.....	52
Figure 5 : diagramme de répartition des malades selon les antécédents familiaux.....	52
Figure 6 : diagramme de la répartition des malades selon les antécédents personnels.....	53
Figure 7 : diagramme de la répartition des malades selon la localisation de la tumeur.....	53
Figure 8 : diagramme de la répartition des malades selon le geste de prélèvement.....	54
Figure 9 : diagramme de la répartition des malades selon le type histologique.....	54
Figure 10 : diagramme de la répartition des malades selon le grade SBR.....	55

Liste des tableaux

Tableau I : classification du grade S B R.....	37
Tableau II : classification T N M.....	38
Tableau III : Répartition selon la tranche d'âge.....	51
Tableau IV : taux du marqueur CA15-3 au moment du diagnostic.....	56
Tableau V : variation du taux de CA15-3 selon la procréation.....	57
Tableau VI: variation du taux de CA15-3 selon le geste de prélèvement.....	58
Tableau VII : variation du taux de CA15-3 selon le grade SBR.....	59
Tableau VIII : variation du taux de CA15-3 selon le type histologique.....	60
Tableau IX : interprétation de la variation du marqueur.....	61

I. INTRODUCTION

Selon l'OMS, d'une manière générale, le cancer est la croissance incontrôlée de cellules anormales pouvant se développer aux dépens de n'importe quel tissu de n'importe quel organe. Le cancer du sein correspondant à une croissance relativement autonome de tissu néoformé au niveau de la glande mammaire [1], représente un problème majeur de santé publique aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement.

Environ 1,7 million de femmes ont un diagnostic de cancer du sein chaque année ; et en 2012, 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Depuis les dernières estimations pour 2008, l'incidence a augmenté de plus de 20%, et la mortalité de 14% [2].

Il est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans le monde, avec 522 000 décès pour l'année 2012 [3].

En Afrique de façon générale il représente la 2^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme après celui du col de l'utérus [4].

Au Mali, le cancer du sein constitue le deuxième cancer de la femme après celui du col de l'utérus et devant les cancers du foie et celui de l'estomac respectivement [5].

Il est difficile de définir la cause exacte de ce type de cancer mais selon une étude sur la problématique de l'accessibilité à la prise en charge médicale du cancer de l'adulte au Mali [6], l'âge, la génétique y compris les principaux gènes de prédisposition : BRCA1 et BRCA2, situés respectivement sur les chromosomes 17 et 13, le profil hormonal (puberté précoce, ménopause tardive), la fécondité (nullipare, âge tardif de la première grossesse), l'alimentation riche en sucre et en graisse d'origine animale, l'obésité, la consommation accrue d'alcool et le tabagisme, sont autant de facteurs favorisant l'apparition de ce type de cancer.

Selon la littérature, les cellules cancéreuses du sein sont le plus souvent impliquées dans la production de l'antigène carbohydre 15-3 (CA15-3), pour lequel le taux est très élevé, mais son dosage n'est recommandé ni pour le dépistage ni pour le diagnostic des cancers du sein. L'intérêt de dosage du CA15-3 dans les cancers du sein est actuellement limité au pronostic et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Toutefois, même si le dosage initial de CA15-3 n'est pas actuellement recommandé, la détermination de sa valeur avant tout traitement permettrait de disposer d'un élément de comparaison en cas d'élévation ultérieure.

Notre travail portera sur le profil biochimique du marqueur tumoral CA15-3 dans le cancer du sein afin d'apprécier sa variation au cours d'un traitement.

Pour mener à bien ce travail nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

II. OBJECTIFS

Objectif général :

Déterminer la variation du taux plasmatique du marqueur tumoral CA15-3 dans le cancer du sein, chez les patientes prélevées au laboratoire de l'hôpital du Mali.

Objectifs spécifiques :

- Etudier le profil épidémiologique des patientes ;
- Déterminer la variation du marqueur CA15-3 selon la clinique et l'anatomopathologie ;
- Déterminer la variation du marqueur CA15-3 selon l'évolution du cancer.

III. GENERALITES

3. 1. Rappels

3. 1.1 Rappels anatomiques [7]

Le sein est composé d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissu adipeux) ; le tout est recouvert par la peau. La quantité de chacune de ses composantes peut varier d'une femme à l'autre. Le sein est situé par-dessus le muscle pectoral. On trouve également dans le sein des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La glande mammaire est composée en 15 à 20 sections qu'on appelle lobes composés de lobules. Ceux-ci sont reliés à des canaux qui se rendent sous le mamelon (situé au centre du sein). On peut également observer des chaînes de ganglions lymphatiques qui filtrent les microbes et protègent le corps contre l'infection et la maladie. Le cancer du sein peut se développer tant au niveau d'un canal galactophore que d'un lobule, il peut également se retrouver au niveau des ganglions lymphatiques.

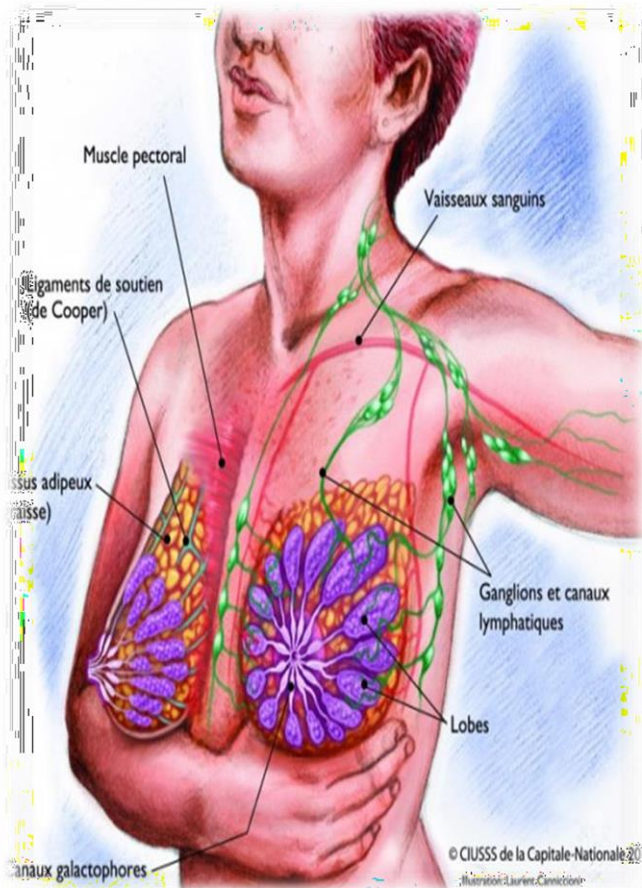


Figure 1 : coupe sagittale du sein

3.1.2. Rappels histologiques [8]

Le sein comporte d'avant en arrière le tégument, le tissu conjonctif sous cutané, le corps mammaire, renfermant la glande mammaire puis un tissu conjonctif lâche permettant au corps mammaire discoïde de glisser en arrière sur le plan musculaire du grand pectoral.

3.1.3. Rappels physiologiques [9]

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.

➤ La puberté

Avant la puberté, les sécrétions de GnRH, FSH et LH sont très faibles, vers 9 ans l'hypothalamus augmente sa production pulsatile de GnRH. Le taux de LH est progressivement multiplié par 8, celui de la FSH par 2 ou 3. Le déclenchement de la puberté serait lié à la diminution de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire aux œstrogènes et à la progestérone.

Jusque de faibles doses de ces stéroïdes inhibaient l'axe hypothalamo-hypophysaire. Désormais les ovaires vont avoir une activité cyclique et la fin de chaque cycle est ponctuée par les règles.

➤ Le cycle menstruel

Le revêtement interne de l'utérus est une muqueuse appelée endomètre. Il évolue selon un cycle de 28 à 30 jours dans l'espèce humaine, sous l'influence d'hormones hypothalamushypophysaire de la puberté à la ménopause, pour accueillir éventuellement un œuf issu de la fécondation d'un ovule par un spermatozoïde. Le processus complet qui permettra la nidation est le cycle menstruel qui se déroule entre deux menstruations ou règle.

➤ La gestation

La grossesse s'accompagne d'une importante sécrétion d'œstrogène et de progestérone associée à celle d'hormone placentaire lactogène et de l'hormone chorionique gonadotrope.

➤ **La lactation**

C'est la synthèse de lait maternel déclenchée lors de l'accouchement par la prolactine hypophysaire. Peu après l'accouchement le placenta est à son tour évacué, c'est la délivrance. L'organisme est brutalement en manque d'œstrogènes et de progestérone, la sécrétion hypophysaire de prolactine n'est plus inhibée. Les glandes mammaires deviennent sécrétantes. La succion entretient de façon réflexe la sécrétion d'une stimuline hypothalamique, de LH antéhypophysaire, d'ocytocine post-hypophysaire active sur les cellules musculaires lisses de la glande mammaire.

➤ **Ménopause**

A cette période il n'y a plus de follicules primordiaux dans les ovaires. Le taux de progestérone plasmatique chute. La sécrétion hypophysaire de FSH n'est plus freinée : le taux de FSH grimpe considérablement, celui de LH qui est modulé de façon différente varie peu. En pratique la constatation d'un taux élevé de FSH signifie qu'il existe un déficit en progestérone.

3.2. REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE CANCER DU SEIN

3.2.1. Etiologie du cancer du sein

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

➤ **Sexe**

Le sexe féminin constitue le principal facteur de risque, plus de 99% des cas se manifestent chez les femmes [10].

➤ **Âge**

Le risque augmente avec l'âge; environ trois quarts des cas sont décelés chez les femmes âgées de plus de 50 ans [10].

➤ **Facteurs liés à la vie reproductive de la femme**

La nullipare, une ménarche précoce (avant l'âge de 11-12 ans), une première grossesse tardive (après l'âge de 30 ans), une ménopause tardive (après l'âge de 55 ans) ont un impact important sur l'incidence de ce cancer [10].

➤ **Antécédents familiaux**

Le risque est augmenté si des proches de la famille au premier degré (la mère et/ou une sœur) ont contracté la maladie surtout en période pré ménopause [10].

➤ **Antécédents personnels**

La présence d'un cancer de l'ovaire, de l'endomètre, et du sein ou de lésions histologiques «à risque» découvertes lors d'un prélèvement biopsique (hyperplasie canalaire atypique, néoplasie lobulaire in situ,...) [10].

➤ **Antécédents génétiques**

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

➤ **Consommation excessive d'alcool**

Les femmes concernées par une telle consommation ont un risque plus élevé (7%) pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour [11].

➤ **Consommation du tabac**

Pourtant la cigarette avait un effet protecteur dans le cancer du sein dû à l'effet anti oestrogénique de la dioxane qui lui a contenue [12], cependant la fumée de celle-ci est une importante source de substances carcinogènes et le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60%, ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause [11].

➤ **Hormones endogènes**

Le cancer du sein est une maladie hormono-dépendante [13]. Les hormones sexuelles conditionnent le développement de la glande mammaire, les œstrogènes en particulier jouent un rôle de régulation, elles stimulent par ailleurs la prolifération cancéreuse. L'exposition totale et cumulative du tissu mammaire à ces hormones reste le facteur le plus important dans la survenue de cette pathologie [14]. Les études épidémiologiques ont démontré que le risque de ce cancer avant la ménopause est associé à des niveaux plasmatiques élevés d'insuline et de testostérone et à une insuffisance d'activité du corps lutéal (faibles concentrations de progestérone) [15]. La progestérone naturelle, à l'inverse de celle de synthèse, a un effet protecteur à l'égard de la maladie.

3.2.2. Diagnostic [10]

Par « Diagnostic » l'on désigne la démarche destinée à identifier la maladie à l'origine d'un symptôme ou d'un signe déterminant la consultation médicale. Aussi, dès que l'on décèle la présence d'une masse ou une modification suspecte de la consistance ou de la résistance dans une région du sein, il faut prendre une série de décisions qui ont pour objectif d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de cancer.

Le diagnostic sera posé principalement sur la base des résultats des techniques suivantes :

Examen clinique (anamnèse, inspection et palpation), mammographie, échographie et biopsie (ponction à l'aiguille fine ; micro biopsie; macro biopsie; biopsie chirurgicale). Egalement sur la base des résultats du bilan d'extension réalisé en cas de tumeur invasive. Elle est appréciée par l'examen clinique et les explorations radiologiques, permettant de classer la tumeur selon sa taille et l'existence ou non d'adénopathies satellites. Il est complété par l'exploration chirurgicale. Au minimum pour tous les cas afin d'avoir un élément comparatif, on réalise des radiographies pulmonaires et une échographie ab domino pelvienne. Pour les tumeurs avec adénopathie clinique et les tumeurs évolutives, on réalise un examen thoracique et abdominal, une scintigraphie osseuse et si on peut un PET. En cas d'anomalie suspecte à la scintigraphie on la précise par TDM et éventuellement IRM.

3.2.3. Classification du cancer du sein

Le cancer résulte d'un déséquilibre dans les mécanismes de croissance et de multiplication cellulaire. La cellule cancéreuse se caractérise par des anomalies nucléaires avec mitoses fréquentes et anarchiques [16]. On peut classer le cancer du sein selon le classement suivant :

□ Classification histologique

Cette classification est recommandée par l'OMS, il existe deux types histologiques de tumeur de sein, les tumeurs épithéliales les plus fréquentes et les tumeurs non épithéliales qui sont rares.

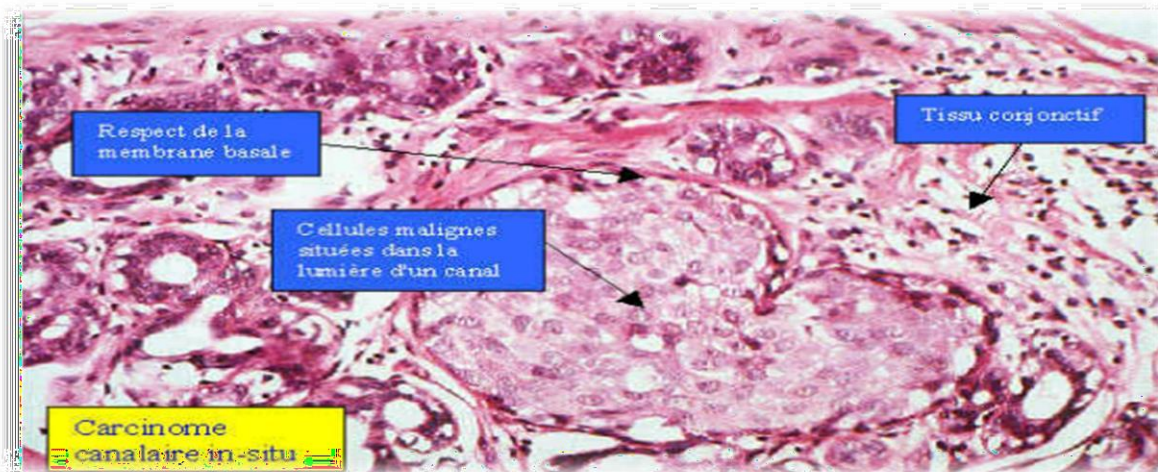
Tumeurs épithéliales

Carcinomes non invasives

Ils sont de deux types : carcinomes canalaire in situ (CCIS) et carcinome lobulaire in situ (CLIS)

- Carcinome canalaire in situ [17]

Le CCIS se développe à partir des cellules épithéliales tapissant les canaux galactophores. Ces canaux ont pour fonction de conduire le lait produit par les lobules mammaires jusqu'au mamelon. Il semble aujourd'hui acquis que pratiquement tous les cancers du sein se développent à partir d'un CCIS.

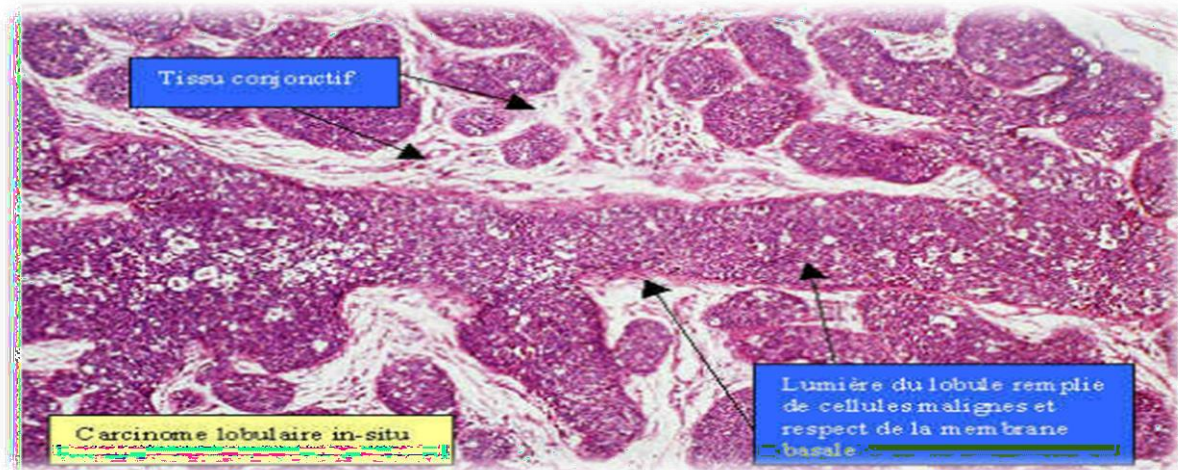


www.med.univ-rennes1.fr/.../icone/thinfiltr.jpg

Figure 2 : coupe du tissu conjonctif CCIS

- Carcinomes lobulaire in situ [17]

Un CLIS est une zone de croissance anormale des cellules épithéliales d'un lobule du sein. Il peut se résorber ou rester stable, ou quelque fois évoluer vers un cancer du sein de type canalaire ou lobulaire, mais n'est pas considéré comme étant un cancer ni même un état pré-cancéreux. Il est difficilement décelable à la mammographie ou lors d'examen cliniques. Sa présence est généralement révélée à l'occasion d'une biopsie effectuée pour d'autres raisons faisant suspecter un possible cancer.



www.med.univ-rennes1.fr/.../icone/thtinfilt.jpg

Figure 3 : coupe du tissu conjonctif : CLIS

□ Carcinomes infiltrantes ou invasif

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 le carcinome canalaire ou les lobules dans les carcinomes lobulaires [18].

On distingue :

- Carcinome infiltrant canalaire : Carcinome infiltrant n'entrant dans aucune autre catégorie et pouvant comporter des foyers de carcinome intra-canalaire. C'est la forme la plus fréquente des cancers du sein 70%. Il survient généralement en pré et post-ménopause [19].
- Carcinome infiltrant canalaire avec composante intra-canalaire prédominante : représentant 5% des cancers du sein [18].

- Le carcinome lobulaire infiltrant: Carcinome infiltrant formé de cellules régulières ressemblant à celles du carcinome lobulaire in situ et ayant en général un faible taux de mitoses. Il est beaucoup moins fréquent que le carcinome canalaire infiltrant (5 à 15% des cancers du sein) [19].
- Les formes particulières de carcinomes infiltrants : carcinomes colloïdes, carcinome médullaire, carcinomes tubuleux, carcinome apocrine, carcinome metaplasique de type épidermoïde, Carcinome metaplasique de type à cellules fusiformes, Carcinome metaplasique de type chondroïde et osseux, Carcinome metaplasique de type mixte

□ Autres variétés de carcinomes : Cancer inflammatoire, La maladie de Paget du mamelon o
Autres tumeurs malignes non épithéliales : Tumeurs phyllodes, lymphomes, sarcomes.

➤ **Classification moléculaire**

La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) est indispensable dès le diagnostic de toute tumeur invasive pour établir le plan thérapeutique. Le statut RH permet de prédire la réponse à l'hormonothérapie. Le HER-2 est un récepteur membranaire présent à la surface des cellules normales. La sur expression et l'activation d'HER-2 retrouvée dans environ 20% des cancers du sein infiltrants [20] induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique.

Dans la pratique quotidienne, les cliniciens ont rationalisé leurs indications thérapeutiques selon une classification phénotypique pronostique et prédictive de réponse au traitement qui distingue 3 sous-types : le sous-type HER-2+, le sous-type RH+ et le sous-type triple négatif (TN) qui n'exprime ni les RH, ni HER-2. Seuls les 2 premiers sous-types peuvent bénéficier d'un traitement ciblé, la seule option thérapeutique pour le sous-type TN étant la chimiothérapie [21]. On distingue ainsi 3 principaux types moléculaires de tumeurs mammaires :

Les tumeurs « luminales » : ces tumeurs expriment les RH et leurs gènes codent pour les protéines des cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules mammaires (CK8, CK18, CK19). Elles représentent plus de 50% des cancers du sein.

Les tumeurs HER-2+ : ces tumeurs sur expriment HER-2 et potentiellement les RH. Elles représentent environ 25% des cancers du sein.

Les tumeurs « basales » : ces tumeurs qui n'expriment ni les RH ni HER-2 présentent un profil dit « triple négatif ». Elles expriment les cytokératines de haut poids moléculaire CK5, CK6, CK14 et CK17. Elles représentent environ 15% des cancers du sein.

➤ **Classification par grade Scarff Bloom Richardson (SBR)**

Le rôle du grade histopronostic est maintenant largement admis pour les tumeurs carcinomateuses infiltrantes. Le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom Richardson (SBR). La majorité des systèmes de classification du grade tumoral pour le cancer du sein combine 3 paramètres morphologiques : le pléomorphisme nucléaire, la formation de tubules et le compte de mitoses [22].

Tableau I : Classification du grade Scarff Bloom Richardson (SBR)

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

➤ **Classification clinique tumeur primaire-adénopathies régionale-métastase (TNM) [10]**

La classification TNM (7^e édition, 2010) proposée par Pierre Denoix a été retenue comme base de classification par le comité de nomenclature et de statistique de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Elle est basée sur le principe de l'extension anatomique déterminé par la clinique et l'histopathologie. A la base du système T (tumor-tumeur), N (nodes-ganglions), M (metastasismétastases) il y a l'idée de coder l'extension locale, régionale ou générale.

Tableau II : classification tumeur primaire-adénopathies régionale-métastase (TNM)

TUMEUR PRIMITIVE (T)	
pTx	Détermination de la tumeur primitive impossible
pT0	Pas de signe de tumeur primitive
pT1s	Cancer in situ (CCIS)
pT1ab	Taille tumorale inférieur ou égal à 10mm dans sa plus grande dimension
pT1c	Taille tumorale > à 10mm et inférieur ou égal à 20mm dans sa plus grande dimension
pT2	Taille tumorale supérieur à 20mm et inférieur à 50mm dans sa plus grande dimension
pT3	Taille tumorale supérieur à 50mm dans sa plus grande dimension
pT4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
ADENOPATHIES REGIONALES (N)	
NX	Application impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signe d'invasion ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles
N2	Ganglions axillaires homolatéraux fixes entre eux ou à d'autres structures
N3	Ganglions mammaires internes homolatéraux
METASTASE A DISTANCE (M)	
MX	Détermination impossible de l'extension métastatique
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase à distance (comprenant des métastases ganglionnaires sus-claviculaires)

3.2.4. Traitement [23]

Le traitement du cancer de sein dépend du stade de la maladie, il repose sur un traitement locorégional (la chirurgie, la radiothérapie), et un traitement systémique (la chimiothérapie et l'hormonothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. Ils ont pour objectifs, selon les cas : de supprimer la tumeur ou les métastases, de réduire le risque de récurrence, de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases, de traiter les symptômes engendrés par la maladie.

□ Traitement locorégional

∞ Chirurgie

La chirurgie est l'un des traitements du cancer du sein. L'intervention vise à enlever la tumeur ou le sein. Elle peut être le seul traitement réalisé ou être suivie d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie. Ces traitements complémentaires de la chirurgie sont dits adjuvants. L'intervention est parfois précédée d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie en vue de réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'intervention. Ces traitements réalisés avant l'intervention sont dits néo adjuvants. Les principaux types d'intervention sont :

Chirurgie mammaire conservatrice ou tumorectomie (elle consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent de façon à conserver la plus grande partie du sein).

Chirurgie mammaire non conservatrice ou mastectomie (elle consiste à enlever dans son intégralité le sein dans lequel se situe la tumeur y compris l'aréole et le mamelon).

Exérèse de ganglion sentinelle (elle consiste à enlever le ou les premiers ganglions lymphatiques de l'aisselle les plus proches de la tumeur).

Curage axillaire (il consiste à retirer un ensemble de ganglions lymphatiques de l'aisselle. Il a pour but d'enlever les cellules cancéreuses qui auraient pu se propager jusqu'aux ganglions lymphatiques et ainsi de réduire le risque de récurrence de la maladie).

∞ **Radiothérapie**

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Elle consiste à diriger précisément ces rayonnements (appelés aussi rayons ou radiations) sur la zone à traiter, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants, dits organes à risque.

□ **Traitement Systémique**

Trois types de médicaments anticancéreux sont utilisés pour traiter les cancers du sein : des molécules de chimiothérapie, des thérapies ciblées et l'hormonothérapie. On les regroupe sous le nom de traitements médicaux. Il s'agit de traitements généraux, appelés aussi traitements systémiques, qui agissent dans l'ensemble du corps. Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses qu'elle que soit leur localisation, même si elles sont isolées et n'ont pas été détectées lors du diagnostic.

∞ **Chimiothérapie et traitement ciblés**

L'utilité de la chimiothérapie est appréciée en fonction du stade du cancer au moment du diagnostic et des facteurs de risque de récurrence. Les traitements ciblés bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Plusieurs traitements ciblés sont utilisés dans le traitement du cancer du sein, notamment le trastuzumab, le bévacizumab, le lapatinib et l'évérolimus.

∞ **Hormonothérapie**

C'est un traitement qui bloque ou enlève des hormones. Une hormonothérapie est seulement administrée quand les récepteurs hormonaux du cancer du sein sont positifs. Cela signifie que les cellules cancéreuses ont des récepteurs pour l'œstrogène (ER+), la progestérone (PR+) ou les deux. Modifier le taux d'hormones ou bloquer certaines hormones peut ralentir la croissance et la propagation des cellules du cancer du sein. Les médicaments les plus utilisés en hormonothérapie pour le traitement du cancer du sein sont les anti-estrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase.

3.3. MARQUEUR BIOLOGIQUE SERIQUE ET CANCER DU SEIN

3.3.1. Historique [24]

En 1848, Henry Bence-Jones décrit une protéine urinaire qui précipite à 60°C et se redissout à 90°C chez les patients atteints de myélome multiples (Jones, 1848). Cette protéine identifiée en 1962 par Edelman et Gally, comme étant une chaîne légère d'immunoglobulines monoclonales a été ainsi le premier marqueur tumoral identifié et est toujours utilisé. Il a fallu attendre de nombreuses années pour identifier et caractériser d'autres marqueurs présents dans les fluides biologiques comme le sang : l'antigène carcino embryonnaire (ACE) en 1965 mais ce sont surtout les années 1980 grâce à l'utilisation des anticorps monoclonaux qui ont vu l'émergence de nouveaux marqueurs dont «la famille» des antigènes carbohydate (CA).

Ils servent plus à la surveillance après traitement qu'au diagnostic, les plus courants utilisés en cancérologie sont :

L'alpha-foetoprotéine (AFP) dans les carcinomes hépatocellulaires et les cancers du testicule (en sachant que ce marqueur peut être élevé dans les cirrhoses hépatiques et les hépatites toxiques ou infectieuses).

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) dans les carcinomes du colon, du sein, du pancréas, de l'ovaire (en sachant que ce marqueur peut être élevé chez les fumeurs, dans les pancréatites, les cirrhoses hépatiques, les colopathies inflammatoires).

Les **phosphatases acides prostatiques** dans les adénocarcinomes de la prostate ont été détrônées par le PSA.

L'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le cancer de la prostate (en sachant que ce marqueur peut être élevé en cas de prostatite ou d'adénome prostatique).

Le CA15-3 dans l'adénocarcinome mammaire.

Le CA125 dans l'adénocarcinome ovarien (en sachant qu'il peut être augmenté dans toutes les causes d'irritation péritonéale et dans la grossesse).

Le CA19-9 dans les adénocarcinomes pancréatiques et du colon (en sachant que ce marqueur peut être augmenté dans les pancréatites et les colites).

Le SCC dans les épithéliomas épidermoïdes

La **gonadotrophine chorionique sous unité bêta (Bêta HCG)** dans les cancers du testicule et le chorio carcinome placentaire (en sachant que ce marqueur est augmenté dans la grossesse).

La **Neuron Specific Enolase (NSE)** dans les cancers bronchiques à petites cellules et les neuroblastomes.

Une **immunoglobuline monoclonale** dans le myélome (en sachant que ce marqueur peut être augmenté en cas de gammopathie monoclonale isolée).

Les catécholamines et leurs métabolites dans le phéochromocytome.

Pour les marqueurs qui peuvent être augmentés lors d'une pathologie bénigne, la différence habituelle est que, d'une part, le marqueur est à un faible taux et que, d'autre part, il n'augmente pas régulièrement contrairement à ce qu'on observe avec la pathologie maligne correspondante.

3.3.2. Marqueur biologique CA15-3

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

□ Structure et fonction:

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

- l'**AcM 115 D8** dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain. [25]. Il est obtenu par immunisation de souris avec des membranes des globules lipidiques de lait humain. Il reconnaît l'antigène de différenciation situé à la surface des cellules épithéliales de la glande mammaire. Il se lie à une glycoprotéine appelée MAM-6 présente sur la plupart des cellules épithéliales normales et cancéreuses de plusieurs organes (sein, utérus, ovaire, prostate, vessie, estomac, colon et poumon).
- l'**AcM DF3** qui est dirigé contre la membrane de cellules humaines du cancer du sein (MCF7) issues d'une tumeur mammaire humaine [26]. Il est obtenu à partir de souris immunisées avec une lignée cellulaire (MCF-7) d'un carcinome du sein métastatique humain. Il reconnaît un autre épitope du

complexe MAM-6. Cet épitope est présent au pôle apical des cellules épithéliales mammaires les plus différenciées et dans le cytoplasme des cellules moins différenciées. L'antigène DF3 est mis en évidence également dans le cytoplasme des tumeurs malignes de l'ovaire et au pôle apical des tumeurs bénignes de l'ovaire. Il est le produit de gène MUC-1, localisé sur le chromosome 1, qui code une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 400 kDa, la polymorphicepithelialmucin (PEM). Les produits d'expression du gène MUC-1 sont impliqués dans :

- l'activation du système d'oncogènes RAS [27].
- l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire [28].
- l'immunosuppression [29].
- la chimiorésistance à certains médicaments cytotoxiques [30].

➤ **Seuil et demi-vie biologique:**

La valeur limite du CA15-3 sérique chez le sujet sain est de 25 à 30UI/ml et sa demi-vie plasmatique est comprise entre 8 et 10 jours [31].

➤ **Spécificité:**

Des taux élevés de CA15-3 peuvent être observés dans diverses pathologies bénignes et malignes [31].

➤ **Sensibilité:**

Au moment du diagnostic initial, la sensibilité du CA15-3 est faible et ne dépasse pas 25% des cancers du sein non métastatiques [32].

➤ **Variations physiologiques:**

Les causes de variations physiologiques des taux de CA15-3 sont rares. L'âge, le sexe, le tabagisme, la lactation, la période du cycle sont sans incidence sur les taux sériques de CA15-3 [33]. En revanche, la grossesse s'accompagne parfois d'élévation de CA15-3 pouvant atteindre 80 Ku/L-1. Cette augmentation serait due à des modifications de la glande mammaire entraînant une augmentation de la sécrétion des mucines [34].

➤ **Variations pathologiques:**

La faible sensibilité du CA15-3 ne permet pas de l'utiliser au moment du diagnostic, ni au moment d'une récidive locale, mais à ce moment son intérêt est pronostic, en effet, 90% des patientes ayant un taux élevé développeront des métastases. Il existe une bonne corrélation entre taux de CA15-3 et évolution de la maladie, la diminution du taux indiquant une bonne réponse au traitement [34]. Le CA15-3 ne peut absolument pas être utilisé comme élément de dépistage des cancers du sein. Il existe sur ce point d'un véritable consensus international [35].

3.3.3. Augmentation du CA15-3 dans les maladies bénignes

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

3.3.4. Augmentation du CA15-3 dans les maladies malignes

Cancers non mammaires

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

Cancers mammaires

Chez une femme atteinte de cancer du sein, l'augmentation du CA15-3 est corrélée au stade de la maladie. Quatre-vingt-huit (88) à 97% des patientes qui ont un taux élevé au moment du diagnostic vont développer des métastases. Lorsque le développement est purement local, l'élévation du marqueur ne se rencontre que dans 9% des patientes.

3.3.5. Place du CA15-3 dans le dépistage du cancer du sein

L'analyse de la littérature montre que le CA15-3 n'est élevé au stade du diagnostic de cancer du sein que dans moins de 30 % des cas (9 % des stades I et 19 % des stades II) [35]. Le taux de CA15-3 est en fait corrélé positivement à la taille de la tumeur, ainsi qu'à l'envahissement et au nombre de ganglions axillaires envahis. Il est donc rarement élevé lorsque la tumeur est à un stade infra clinique. Par conséquent, le CA15-3 ne peut absolument pas être utilisé comme

élément de dépistage des cancers du sein. Il existe sur ce point d'un véritable consensus international [35 , 36].

3.3.6. Place du CA15-3 dans le diagnostic du cancer du sein

Une méta-analyse, regroupant 23 études dont les valeurs seuils varient de 24 à 40 KU/l et publiées entre 1988 et 1998 accorde au CA15-3 une sensibilité tous stades confondus de 13 à 65 % pour une spécificité comprise entre 87 et 100 % [35]. En dépit d'une excellente spécificité, la faible sensibilité de ce marqueur l'empêche d'être utilisé comme moyen diagnostique des cancers du sein. Toutes les conférences de consensus sont unanimes à ce sujet [35 , 36].

3.3.7. Intérêt de la concentration initiale du CA15-3

L'intérêt de mesurer le taux de CA15-3 avant tout traitement est de disposer d'une valeur de référence individuelle indispensable pour évaluer l'efficacité d'un traitement et/ou pour réaliser un suivi ultérieur. La détection d'une récurrence biologique est en effet plus précoce si l'on se réfère à la valeur basale de chaque patiente plutôt qu'à un seuil statistique unique [35 , 37]. Un taux initialement élevé de CA15-3 est plus fréquemment rencontré dans les formes évoluées que dans les formes localisées de la maladie [38]. Une valeur initiale élevée doit donc faire rechercher activement, et avant toute décision thérapeutique, une éventuelle dissémination métastatique dont l'existence est de nature à modifier radicalement la stratégie thérapeutique [39]. Les recommandations internationales ne sont pas unanimes pour reconnaître le CA15-3 comme indicateur du risque métastatique. L'Anaes, par exemple, recommande de ne pas doser le CA15-3 au stade initial de la maladie en dehors d'un protocole de recherche [33]. L'ASCO estime que les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'usage du CA15-3 dans le staging [40] mais, contrairement à l'Anaes, ne déconseille pas le dosage du CA 15-3 dans le bilan pré thérapeutique. En revanche, les SOR préconisent d'inclure les marqueurs dans le bilan initial et de les utiliser comme dosage de référence en présence de facteurs pronostiques péjoratifs [41].

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

Deux études ont tenté de démontrer l'intérêt du CA15-3 dans cette indication. Une étude rétrospective a identifié la normalisation du CA15-3, dans le cas où il est initialement élevé chez des patientes apparemment non métastatiques, comme un index d'efficacité thérapeutique et un facteur de pronostic indépendant. Ce résultat est confirmé par une seconde équipe qui montre que la non normalisation du CA15-3 est un facteur pronostique défavorable [42]. Par mille différentes conférences de consensus, seules les recommandations des SOR et de l'EGTM

reconnaissent l'utilité du CA15-3 dans cette indication [37, 43]. Les SOR précisent que la non normalisation d'un marqueur initialement élevé est une preuve d'inefficacité thérapeutique et un facteur de mauvais pronostic.

3.3.9. Place du CA15-3 dans le suivi thérapeutique de la maladie

La plupart des investigateurs proposent le seuil de 25 % de variation du taux de CA15-3 pour prédire la progression de la maladie [44, 45]. Ces données ont d'ailleurs été reprises dans les propositions du Working Group in Tumor Markers Criteria ISOBM, seules règles officielles parues à ce sujet, qui définit les critères d'évolution biologique ainsi: hors traitement : augmentation régulière sur trois dosages consécutifs ; sous traitement : progression en cas d'augmentation de plus de 25 %, rémission partielle en cas de diminution de plus de 50 % [46]. En dépit de ces difficultés, les données de la littérature suggèrent une forte corrélation entre la réponse au traitement de la maladie et les variations du taux de CA15-3 [35, 38, 45, 47]. Ces études montrent en effet un pourcentage de corrélations clinico-biologiques de 66 % en cas de réponse, de 73 % en cas de stabilité de la maladie et de 80 % en cas de progression de la maladie. L'ASCO et différents groupes européens (ESMO, EGTM) précisent qu'en l'absence de maladie mesurable l'augmentation du CA 15-3 peut être utilisée pour signifier un échec thérapeutique [42, 48, 49, 50].

Il apparait donc :

- Le dosage du CA15-3 n'a aucune utilité dans le dépistage précoce du cancer du sein
- Le dosage du CA15-3 n'a aucune utilité dans le diagnostic du cancer du sein
- Le dosage initial avant traitement est indispensable : pronostic et suivi du traitement. - Son intérêt est réel dans le suivi des patientes traitées : l'évolution du CA15-3 est bien corrélée à la réponse clinique (80 % avec possibilité d'une augmentation transitoire par lyse cellulaire / effet pointe qui signe l'efficacité du traitement). La fiabilité dépend du taux initial et de la vitesse de décroissance [51].

IV. MATERIEL ET METHODES

4.1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au laboratoire d'analyse de biologie médicale et anatomopathologique, au centre d'oncologie et de Radiothérapie de l'hôpital du Mali.

Un hôpital de troisième référence, créé par la loi N°10-010 du 20 Mai 2010 par suite de l'amitié Chino-malienne, l'hôpital du Mali est situé à Missabougou dans la commune 6 du district de Bamako.

Sa mission est de participer à la mise en œuvre de la politique nationale de santé. Il est chargé d'assurer le diagnostic, d'assurer le traitement des différents malades, des blessés, des enfants, de la prise en charge des urgences et des références. Il participe à la formation initiale et continue des professionnels de la santé.

Le service de laboratoire et d'analyse médicale : Réalise des examens variés et très nombreux, dans le domaine de l'hématologie, de la biochimie, de la parasitologie, de la bactériologie, de l'Immunologie et de l'anatomopathologie. Il est dirigé par un médecin biologiste, six techniciens supérieurs de santé, trois assistants en santé médicale, quatre ingénieurs sanitaires et deux secrétaires.

4.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective de janvier 2017 à octobre 2017.

4.3. Population d'étude

Elle a été constituée par l'ensemble des patientes se présentant au laboratoire avec une analyse du marqueur CA15-3 durant notre période d'étude.

4.4. Critères d'inclusion

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

4.5. Critères de non inclusion

4.6. N'avaient pas été pris en compte dans notre étude les femmes chez qui la malignité de la tumeur n'était pas confirmée à l'anatomo-pathologie.

4.7. Taille de l'échantillon

Cette étude préliminaire a été réalisée avec la quantité du kit disponible. Au total 30 échantillons ont pu être collectés.

4.8. Matériel

Le matériel utilisé est constitué de : un garrot, une seringue, un tube sec, une centrifugeuse, des micropipettes, des embouts bleus, des tubes en verre, d'eau distillée, l'automate (analyseur de dosage immunologique par chimiluminescence entièrement automatique de marque CLIA MAGLUMI® 600) et du kit conçu pour le dosage quantitatif du CA15-3 dans le sérum humain.

4.9. Collecte des données

Toutes nos données ont été collectées à partir de la fiche d'enquête individuelle auprès des patientes, des résultats de l'examen anatomopathologie de l'hôpital du Mali, des dossiers médicaux et des résultats du prélèvement sanguin destiné au dosage de CA15-3.

4.10. Technique de laboratoire

∞ Accueil

A chaque patient est attribué un numéro d'identification et enregistré dans le registre.

∞ Prélèvement

Le prélèvement sanguin destiné au dosage de CA15-3 a été recueilli à partir du sang total périphérique dans les tubes secs par nous-même tout en respectant les conditions de prélèvement (choix du site de ponction, de l'aiguille de prélèvement, mise en place d'un garrot au moment de la ponction veineuse et la désinfection soigneuse du site de ponction).

∞ Traitement des échantillons de sang

Le sang total prélevé sur tube sec en vue de l'obtention du sérum a été centrifugé à 3500 tours par minute pendant 5 minutes après coagulation et décollement du coagulum.

∞ **Réactifs utilisés pour le dosage de CA15-3**

Microbilles magnétiques (un flacon de 2,5 ml): recouvertes d'anticorps monoclonal anti CA15-3, contenant de la BSA à 0,09% de NaN₃ ;

Calibrateur faible (un flacon de 2,5 ml): tampon phosphate, contenant de l'antigène BSA et le CA15-3 à 0,09% NaN₃ ;

Calibrateur élevé (un flacon de 2,5 ml): tampon phosphate, contenant de l'antigène BSA et le CA15-3 à 0,09% NaN₃ ;

Tampon (un flacon de 12,5 ml): tampon phosphate, contenant de la BSA à 0,09% NaN₃. Label ABEI (un flacon de 12,5 ml): anticorps monoclonal anti-CA15-3 marqué à l'ABEI, contenant de la BSA, 0,09% de NaN₃.

Stabilité : 4 semaines à la température de 2- 8°C

4.10. Equipement

∞ **Principe de la technique de dosage du marqueur CA15-3** : Réaction de chimiluminescence de type "sandwich"

Le sérum à doser est mis en présence d'un anticorps monoclonal anti CA15-3 marqué à une petite molécule enzymatique qui reste stable dans le tampon acide alcalin (ABEI) et d'un anticorps monoclonal anti CA15-3 marqué aux microbilles magnétiques. Le sérum, le tampon et les microbilles magnétiques sont soigneusement mélangés et incubés à 37°C pendant 10 mn pour former des complexes anticorps-antigènes. Dans un champ magnétique, (champ pour fixer les microbilles sur la paroi de la cuvette réactionnelle) après précipitation le surnageant est décanté puis un cycle de lavage est effectué, par la suite le stater 1+2 est ajouté pour initier une réaction de chimiluminescence. Le signal lumineux qui est proportionnelle à la concentration de l'échantillon actuel de CA15-3 est mesuré par un photomultiplicateur dans les trois secondes.

∞ **Mode opératoire de l'automate MAGLUMI 600**

La procédure consiste à : Allumer l'automate en position power on, allumer l'ordinateur lié à l'automate par un câble, entrer le code pour ouvrir le tableau de travail, cliquer sur la fenêtre patiente réactive, placer les portoirs avec les échantillons dans la chambre d'échantillon,

programmer les tests, placer les réactifs dans la chambre de réactif, placer les cuvettes dans l'automate, ensuite cliquer sur l'icône commencé pour réaliser les analyses.

La transmission des résultats est réalisée manuellement de l'automate au logiciel AGMSOFTv-10.

∞ **Interprétation du résultat**

Les méthodes analytiques employées pour la mesure des marqueurs sont des méthodes validées par les laboratoires d'origine des réactifs et vérifiées sur les appareils du laboratoire. Un contrôle de qualité hebdomadaire à partir d'un light cheik a permis d'étalonner les appareils de mesure et d'évaluer la validité des dosages. Suivant la méthode utilisée, le taux du marqueur CA15-3 est considéré comme normal s'il est inférieur à 25 UI/ml.

4.11. Analyses statistiques

Les données ont été recueillies sur fichier Excel 2013. Les valeurs des moyennes, les valeurs maximales et minimales, l'écart type et les valeurs de pourcentage ont été calculées par ordinateur sur le logiciel EPI info 7 dans sa version anglaise. Les variations du taux du marqueur CA15-3 selon la clinique et l'anatomopathologie ont été décrites à l'aide des moyennes des écarts types. Les comparaisons entre le taux du marqueur CA15-3 et les comptes rendus de l'examen anatomopathologie ont été faites à l'aide du test Kruskal-Wallis. Pour la rédaction de la thèse, le logiciel Word 2013 a été utilisé et pour la réalisation des graphiques, le logiciel Excel 2013 a été utilisé.

V. RESULTATS

5.1. Profil épidémiologique

Au cours de l'étude quarante-cinq (45) patientes ont été prélevées pour le dosage du marqueur CA15-3. Mais conformément aux critères d'inclusion 30 ont été retenues pour l'étude. Les quinze autres patientes étaient celles, chez qui la malignité n'était pas confirmée à l'anatomopathologie.

➤ La tranche d'âge

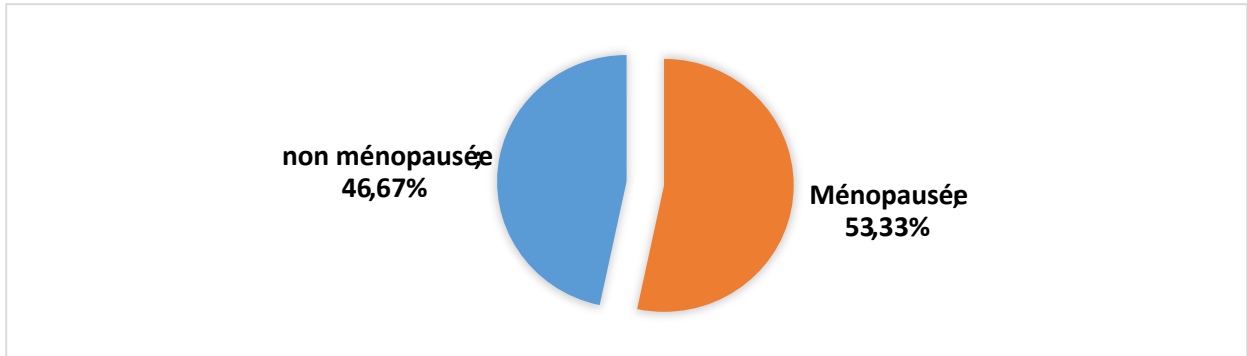
Tableau III : répartition selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
25-35	7	23,33%
35-45	7	23,33%
45 et plus	16	53,33%
Total	30	100,00%

La tranche d'âge de 45 ans et plus était majoritaire. L'âge moyen était de $47,3 \pm 11,37$ ans. Les limites d'âge étaient de 25 et 76 ans.

➤ **Procréation**

Les patientes ménopausées étaient les plus représentées.



:

Figure 4 : répartition des malades selon la procréation

➤ **Antécédents familiaux**

La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein était moins représentée.

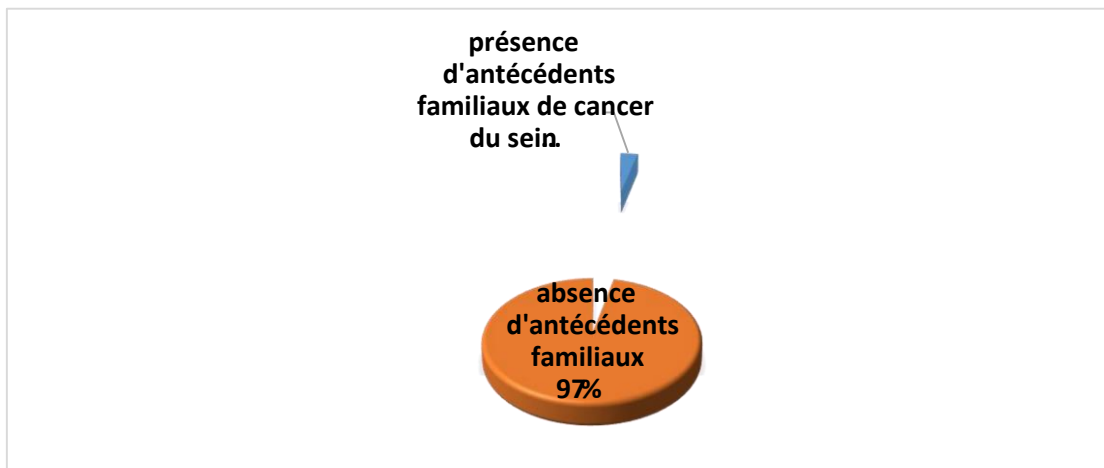


Figure 5 : Répartition des malades selon les antécédents familiaux de cancer du sein

➤ Antécédents personnels

La majorité des patientes ne présentaient pas d'antécédents personnels.

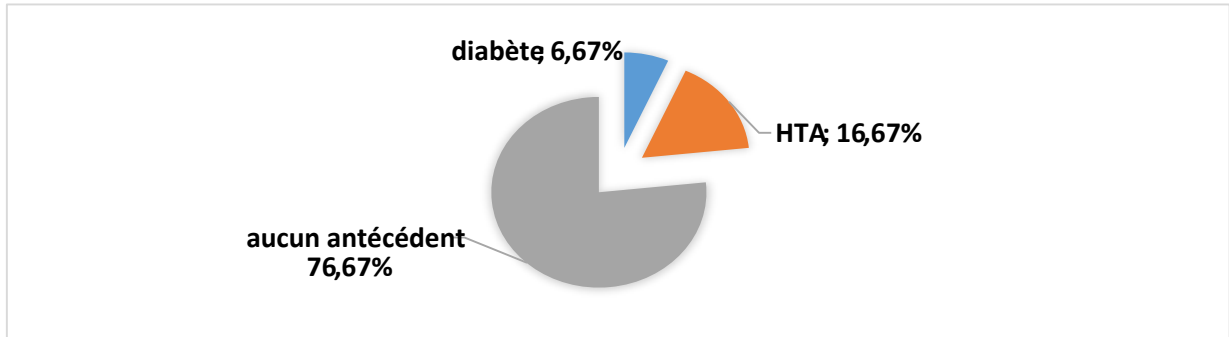


Figure 6 : répartition des malades selon les antécédents personnels

5.2. Caractéristiques cliniques

□ Localisation de la tumeur

La localisation de la tumeur au niveau du sein gauche était prédominante. Cependant l'atteinte bilatérale du sein était moins représentée.

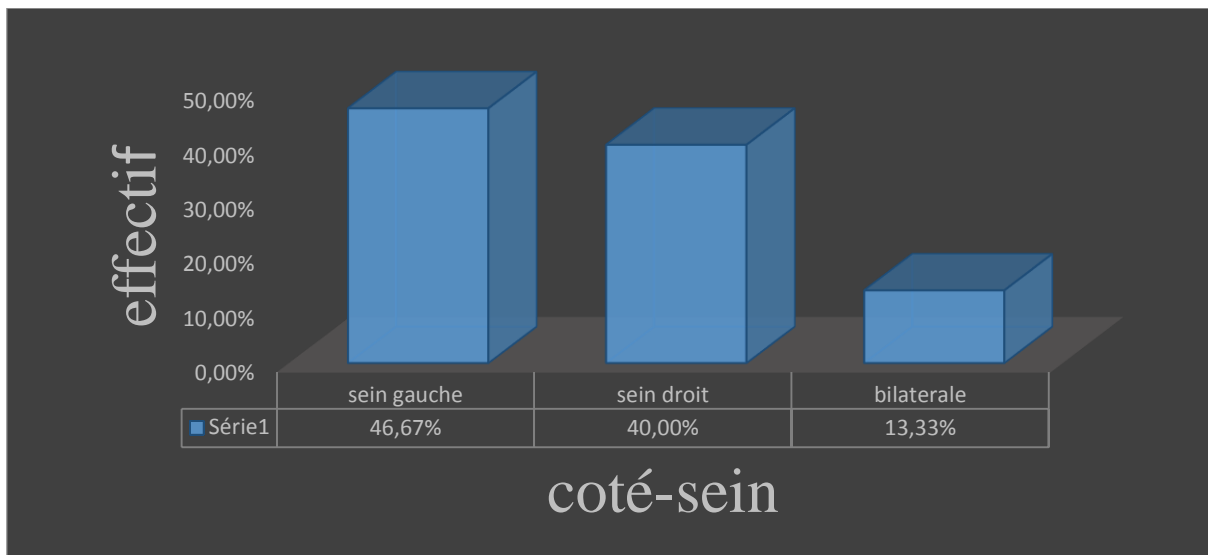


Figure 7 : répartition des malades selon la localisation de la tumeur

➤ **Geste de prélèvement**

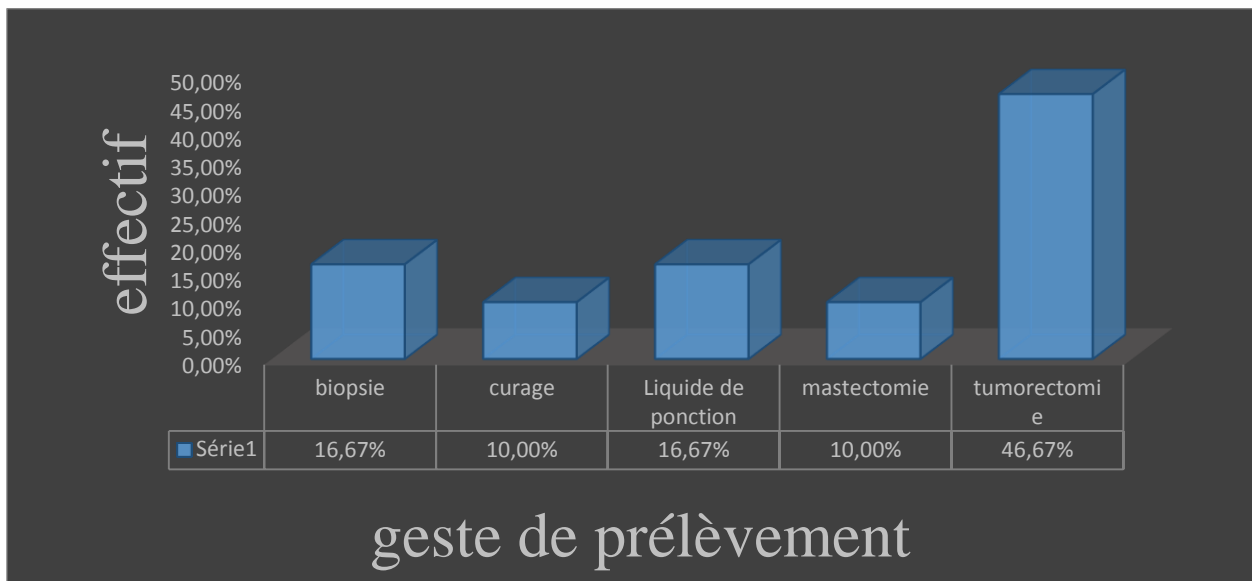


Figure 8 : répartition des malades selon le geste de prélèvement

□ **Type histologique**

Le carcinome canalaire infiltrant était prédominant.

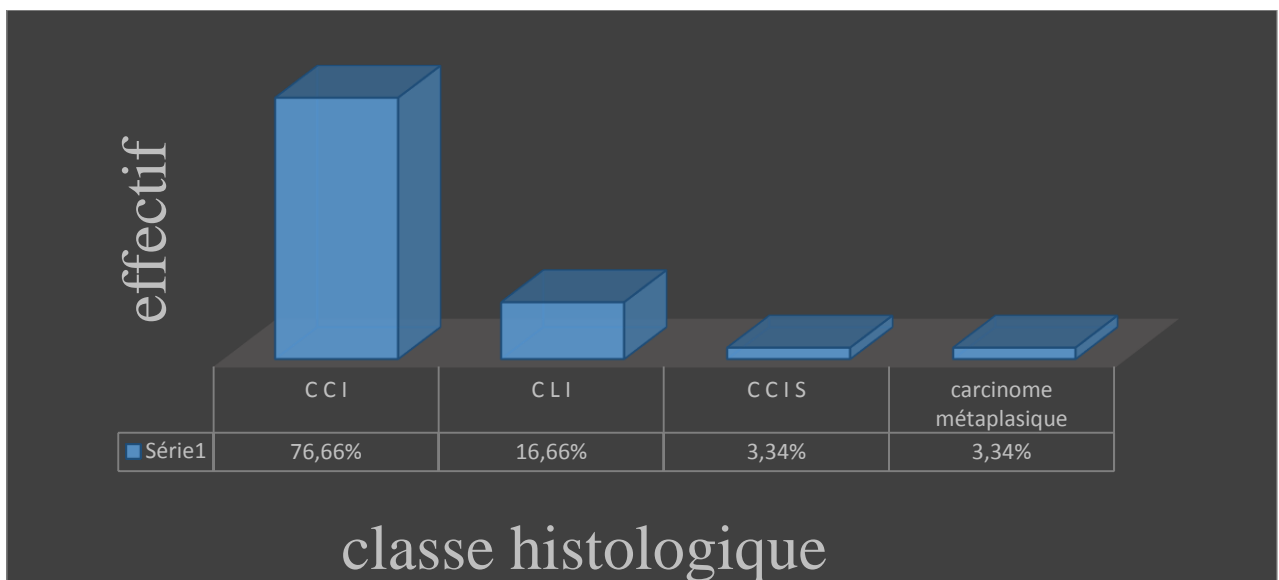


Figure 9 : répartition des malades selon le type histologique

➤ **Grade Scarff Bloom et Richardson (SBR)**

Le grade SBR II était majoritaire.

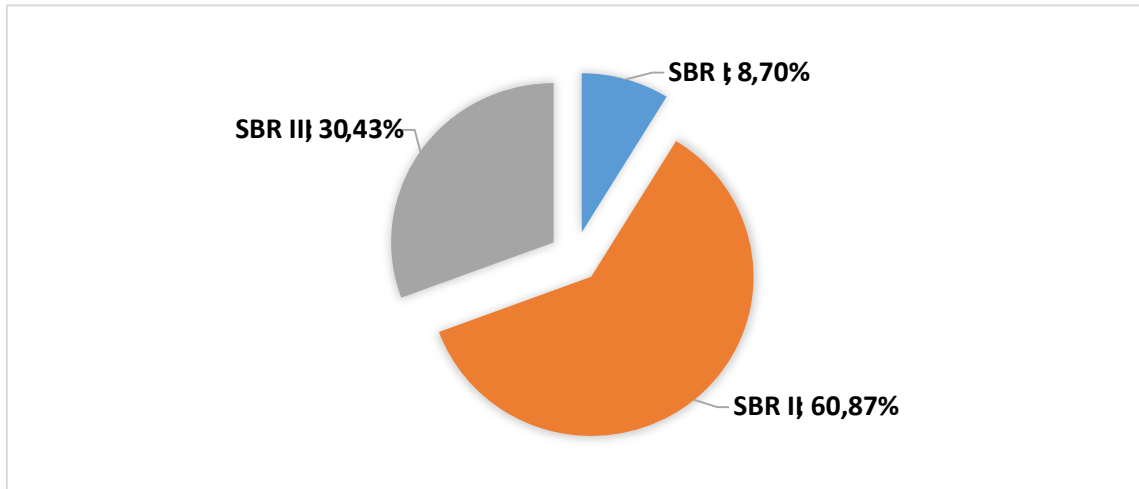


Figure 10 : répartition selon le grade SBR

5.3. Marqueur biologique CA15-3

➤ **Taux du marqueur tumoral CA15-3 au moment du diagnostic**

Tableau IV : taux du marqueur CA15-3 au moment du diagnostic

CA15-3	Nombre	Pourcentage
Valeur inférieure à 25 UI/ml	11	36,67%
Valeur comprise entre 25 UI/ml et 50 UI/ml	14	46,67%
Valeur comprise entre 50 UI/ml et 100 UI/ml	2	6,66%
Valeur Supérieure à 100 UI/ml	3	10,00%
Total	30	100,00%

Le taux de CA15-3 dans la fourchette de 25 à 50 UI/ml était le plus représenté avec 46,67%. La sensibilité (nombre de sujets ayant la maladie avec un test positif sur nombre total de sujets ayant la maladie) était de 19/30 soit 63,33%.

➤ **Variation du taux de CA15-3 selon la procréation**

Tableau V : variation du taux de CA15-3 selon la procréation

Procréation	Nombre	CA15-3 UI/ml		
		Moyenne (écart-type)	Minimum	Maximum
Avant ménopause	14	70,02±96,59	18,67	391,27
Après ménopause	16	37,55±45,75	12,40	204,59

On constate une élévation du taux de CA15-3 chez les femmes en âge de procréer. Le taux de CA15-3 était significativement élevé chez les femmes en âge de procréer ($P < 0,02$).

➤ **Variation du taux de CA15-3 selon le geste de prélèvement**

Tableau VI : variation du taux de CA15-3 selon le geste de prélèvement

Geste de prélèvement	Nombre	CA15-3 UI/ml		
		Moyenne (écart-type)	Minimum	Maximum
Biopsie	5	29,44±14,57	16,05	46,05
Curage	3	26,09±11,86	12,40	33,47
Liquide de ponction	5	19,71±2,46	16,05	22,55
Mastectomie	3	57,38±60,86	18,48	127,52
Tumorectomie	14	77,50±101,16	24,75	391,27

Le taux de CA15-3 était significativement élevé pour la tumorectomie ($P < 0,02$).

➤ **Variation du taux de CA15-3 selon le grade SBR**

Tableau VII : variation du taux de CA15-3 selon le grade SBR

Grade	Nombre	CA15-3 UI/ml		
		Moyenne (écart-type)	Minimum	Maximum
Grade SBR I	2	201,83±267,90	12,40	391,27
Grade SBR II	14	54,78±50,35	18,48	204,59
Grade SBR III	7	39,83±18,54	23,84	76,77

Le grade SBR ne semble pas être significativement lié à l'élévation du taux du marqueur CA15-3 ($P < 0,91$).

➤ **Variation du taux du marqueur CA15-3 selon le type histologique**

Tableau VIII : Variation du taux du marqueur CA15-3 selon le type histologique

Type histologique	Nombre	CA15-3 UI/ml		
		Moyenne	Minimum	Maximum
Carcinome canalaire infiltrant	23	50,13	12,40	391,27
Carcinome lobulaire infiltrant	5	73,93	33,47	204,59
Carcinome canalaire in situ	1	32,4	32,4	32,4
Carcinome métaplasique	1	26,15	26,15	26,15

L'élévation du taux de CA15-3 semble être liée au type histologique ($P < 0,01$).

➤ **Etude de la variation du marqueur au cours du traitement**

Tableau IX : variation du marqueur CA15-3 au cours du traitement

Patientes	Premier dosage du (au moment diagnostic)	Deuxième dosage du (au cours traitement)	Variation / interprétation
Patiente 1	76,77 UI/ml	47,06 UI/ml	Diminution du taux, mais supérieur à la normale (rémission partielle)
Patiente 2	32,4 UI/ml	20,09 UI/ml	Diminution du taux, et inférieur à la normale (rémission complète)
Patiente 3	22,55 UI/ml	6,63 UI/ml	Diminution du taux, et inférieur à la normale (rémission complète)
Patiente 4	17,21 UI/ml	10,55 UI/ml	Diminution du taux, et inférieur à la normale (rémission complète)
Patiente 5	44,87 UI/ml	71,81 UI/ml	Augmentation du taux de 25% (progression au marqueur)

Dans la série d'étude la variation du marqueur a été étudiée seulement dans 16,67% des cas. Il s'agit de tous les cas où le dosage du marqueur a été effectué plusieurs fois (ici dans notre étude, deux fois) au cours de l'étude. Les cinq patientes ont bénéficié de la chimiothérapie adjuvante. Nous avons noté trois cas de rémission complète, un cas de rémission partielle et un cas de progression du marqueur CA15-3.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6.1. Méthodologie

Notre étude s'est intéressée au profil biochimique du marqueur tumoral CA15-3 dans le cancer du sein au laboratoire de l'hôpital du Mali. C'est une étude prospective.

Elle a été effectuée sur une période de 10 mois durant laquelle nous avons fait le prélèvement sanguin chez 45 patientes. Conformément aux critères d'inclusion 30 ont été retenues pour l'étude. Et les 15 autres patientes celles chez qui la présence de malignité de la tumeur n'était pas confirmée à l'anatomopathologie.

Le but était d'étudier la variation du taux du marqueur CA15-3 dans le cancer du sein au moment de l'examen anatomopathologique, englobant la corrélation entre marqueur CA15-3 et l'évolution de la maladie face à un traitement.

Les limites de notre étude ont été inhérentes : à l'effectif minime du kit du réactif que nous avions à notre disposition.

6.2. Profil épidémiologique

➤ L'âge et procréation

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge et sa fréquence est plus importante après la ménopause [52]. Dans notre série d'étude, la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 45 ans et plus dans 53,33% des cas avec comme âge moyen $47,3 \pm 11,37$ ans. Ce résultat s'expliquerait par le fait que le cancer du sein est une pathologie qui affecte les femmes âgées.

Ce même constat a été observé par Tahari Z et al.[53], une étude menée à Oran qui note que le cancer du sein est plus fréquent entre 45-56 ans dans 52% des cas.

Les femmes ménopausées de notre série représentaient 53,33% des cas contre 46,67% des cas non ménopausées. Maalej M et al.[54], ont fait le même constat en notant que la moitié de leurs patientes étaient ménopausées.

➤ **Antécédents familiaux**

Dans la série d'étude, vue l'effectif étudié la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein a été notée chez 3 % des cas. Nos données se rapprochent de celles de la littérature [55], qui enregistra seulement 5 à 10% d'antécédents familiaux de cancer du sein.

Cependant des antécédents familiaux surtout du côté maternel, particulièrement en période de pré ménopause sont considérés comme un facteur de risque très élevé [56].

➤ **Antécédents personnels**

Dans la série d'étude, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas en rapport avec la survenue du cancer du sein. Par contre l'influence de la parité sur la survenue du cancer du sein est largement étudiée. La parité, facteur de risque auquel les femmes sont exposées quand elles sont en âge de procréer, est multidimensionnelle : ses composantes sont hétérogènes et associées à des niveaux de risque différents [57].

6.3. Etudes des caractéristiques cliniques

➤ **Localisation de la tumeur**

Dans notre série d'étude la tumeur siégeait au niveau du sein gauche dans 46,67% des cas.

Alors que la bilatéralité n'a été retrouvée que chez 13,33% des cas. Selon la littérature certains auteurs notamment Abadie C et al.[58], Diallo Ms [59] ont trouvé la même prédominance au niveau du sein gauche avec respectivement 53,8% et 60,4%. Toutefois Sano D et al.[60] ont eu plus de localisation à droite, 26 atteintes à droite contre 13 à gauche.

Diallo Ms [59] explique dans son étude que la prédominance de la tumeur au niveau d'un sein par rapport à l'autre dépendait des habitudes d'allaitement.

➤ **Grade SBR**

Représentant 60,87% des cas le grade SBR II était majoritaire de notre série d'étude. Il était suivi du grade III et du Grade I. Ces résultats sont bien corrélés avec ceux de Safi Lutela [61] et Mahamadou Alou Keita [62] qui ont noté la même prédominance.

➤ **Type histologique**

Le type histologique le plus fréquemment identifié avec 53,33% des cas a été observé dans les C C I. Ce résultat se concorde de celui de Nouhoum Diakité [19] qui enregistre 71,2% du C C I vue l'effectif des cas collectés. Par contre selon la littérature d'autres auteurs trouvent le carcinome inflammatoire comme étant prédominant [63 , 64].

6.4. Etude du marqueur CA15-3

Au moment du diagnostic de la maladie, l'analyse de vingt-trois articles de la littérature montre une sensibilité tous stades confondus de 13 à 46% (*valeur* seuil variant de 24 à 40 UI/ml). La fréquence d'élévation du CA15-3 au bilan initial ne dépend pas du type histologique et du grade SBR [32].

Dans la série d'étude, la sensibilité au moment du diagnostic était de 63,33% avec une valeur seuil inférieur à 25 UI/ml. Nous avons enregistré la plus forte valeur moyenne de CA15-3 au niveau du grade I, ceci affirma l'hypothèse de la littérature, par contre le type histologique semblait avoir une prédilection avec l'élévation du taux du marqueur CA15-3.

Selon la littérature [35 et 37], pour évaluer la réponse tumorale au marqueur, il est indispensable de disposer d'une valeur de référence individuelle avant tout traitement. La détection d'une récurrence biologique est en effet plus précoce si l'on se réfère à la valeur basale de chaque patiente plutôt qu'à un seuil statistique unique. Dans notre étude vue l'effectif du kit disponible à notre disposition, la variation a été observée chez 16,67% des cas. Dans les 16,67% des cas, le moyen thérapeutique utilisé était la chimiothérapie adjuvante. Nous avons noté trois cas de rémission complète soit 60% des cas, cependant Samuel Derma et al.[65] ont trouvé 43% de rémission complète sur les 14 patientes chez lesquelles le dosage du marqueur CA15-3 a été réalisé. Nous avons aussi noté un cas de rémission partielle et un cas de progression.

Ces résultats pourront s'expliquer qu'il existe une corrélation entre l'évolution de la maladie et le dosage du marqueur CA15-3 au cours du traitement.

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. Conclusion

Au terme de notre étude nous pouvons dire que le cancer du sein est celui de la femme mûre. Par rapport à l'effectif collecté, les résultats obtenus montrent que le dosage du marqueur CA15-3 n'est pas un bon moyen pour le diagnostic du cancer du sein. Ils nous permettent également de conclure à une élévation initiale du taux de CA15-3 en relation avec le geste de prélèvement et le type histologique. Comparativement aux résultats issus de notre population, le marqueur CA15-3 est un bon moyen pour juger de l'évolution de la maladie, il est donc souhaitable de faire un dosage post- thérapeutique pour obtenir la valeur basale spécifique des patientes en plus de la référence aux valeurs usuelles.

Des études prospectives sur le sujet sont nécessaires et si elles sont concluantes, elles devraient conduire à une systématisation du dosage de CA15-3 dans la surveillance post-thérapeutique des patientes.

Compte tenu de l'effectif du kit disponible pour cette étude préliminaire, elle doit être encouragée et s'améliorée davantage par les suggestions énumérées ci-dessous.

7.2. Recommandations

Au terme de notre étude, nous recommandons

- **Aux médecins**

Rechercher systématiquement un nodule du sein lors des examens cliniques de routine ;

Demander systématiquement un examen anatomopathologique pour toute masse de sein ;

Demandé le dosage de CA15-3 avant tout traitement anticancéreux ;

Recommander à chaque patiente un même laboratoire pour le dosage de CA15-3.

- **Aux laboratoires**

Préciser toujours la technique utilisée pour le dosage dans le compte rendu des résultats. En cas de changement de préciser la technique utilisée.

- **Au directeur de thèse**

Faire suivre cette étude par d'autres afin d'apprécier la variation du marqueur par rapport à plusieurs dosages.

- **Au chef de service de laboratoire de l'hôpital du mali**

Estimer un besoin du kit du marqueur assez volumineux pour plus d'échantillonnage des études à suivre.

- **Au ministère de la santé**

Encourager le dosage de ce marqueur dans nos laboratoires publics en les fournissant plus de réactifs.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Larra F.** Manuel de cancérologie. Doin, éditeur, Paris, 1984, 239p
2. **Organisation mondiale de la santé.** Centre international de recherche sur le cancer, communiqué de presse N° 223, sur le site de : www.iarc.fr
3. **Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, Globocan 2002.** Sur le site de www.iarc.fr
4. **Gaétan MG.** Les néoplasies mammaires non invasives et invasives (le rôle du pathologiste) VII journées franco-africaines de pathologie. 1997, Niamey 11 au 13 février 2003
5. **Institut national de recherche en santé publique.** Info registre de cancer 2012
6. **Oukoumba-ve-mytoulou AC.** Problématique de l'accessibilité à la prise en charge médicale du cancer de l'adulte au mali, thèse de médecine, Bamako ; 2010, N°70
7. **Programme Québécois de dépistage du cancer du sein.** Anatomie du sein sur le site de www.depistagesein.ca
8. **André JM, Poitrier J.** Histologie du sein. FMPMC-PS sur le site de www.chups.jussieu.fr
9. **Harlay A.** Guide prépa sage-femme biologie. chapitre 9,13, page 33, 34,49
10. **Puddu M, Tafforeau J.** Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans, état de connaissance et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. Centre de recherche opérationnelle en santé publique, ministère de la communication française, IPH / EPI reports Nr. 001 ; 2005
11. **Nkondjock A, Ghadirian P (2005).** Facteurs de risque du cancer de sein. Médecine science, 21, 175-80
12. **Rochefort H, Rouessé J, (2008).** Cancer du sein. Incidence et prévention. Bull Acad Natle Méd, 2008 ; 192(1) :161-80
13. **Lippmon ME.** Breast cancer. Harrison principle of internal medecine, 1998 ; 180-185
14. **Higginson J, Muir CS, Munoz N : Human cancer.** Epidemiology and environmental causes. Cambridge University Press. Cambridge Monographs on Cancer Research, 1992

15. **Berrino.** Risk factor for breast cancer. EJC, 2(3) : 155 biologie humaine, cytogénétique régulation reproduction, 2004
16. **Dictionnaire médical.** Atlas anatomique 6^e édition, Quevauliers J, P : 151
17. **Cancer du sein.** Sur le site de fr.wikipedia.org
18. **Bénédicte J.** Intérêt des marqueurs tumoraux dans le cancer du sein, thèse de pharmacie, faculté de pharmacie, université de NANTES, 2004 :44
19. **DIAKITE N.** Cancer du sein. Aspects cliniques et thérapeutiques dans le service de chirurgie A du CHU du point G, thèse de médecine, Bamako ; 2011 N°169
20. **Panel ATME.** Clininal practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1996 ; 14 :2843-77
21. **Gonçalves A.** Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein triple négatifs : une place pour le platine ? Bulletin du cancer. 2014/12 ; 101(12) : p.1063
22. **Amat S, Penault- Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van P.** Scarff-Bloom Richardson (SBR) grading. A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy, Int J Oncol, 2002 ; 79:1796
23. **Les traitements des cancers du sein.** Collection guides patients cancer info, Inca, octobre 2013
24. **Brouillet JP, Bard JM, Dubigeon CB et Boyer JC.** Biochimie médicale, (Marqueurs actuels et perspectives) 2^e édition, Bordeaux JL, Durand G, Chapitre 22: 423p
25. **Hilkens et al.** Histopathologie du Sein. Masson, 1984 ; 21-29.
26. **Kufe et al.** Breast cancer in Lebanon. Incidence and comparison to regional and Western countries, Cancer Epidemiology, 1984 ; 34: 221-225
27. **Baruch A, Hartmann M, Zrihan-Licht S et al.** Preferential expression of novel MUC1 tumor antigen isoforms in human epithelial tumors and their tumor-potentiating function, Int J Cancer, 1997 ; 71 :741-9

28. **Regimbald LH, Pilarski LM, Longenecke BM et al.** The breast mucin MUC1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule1 breast cancer, *Cancer Res*, 1996 ; 56 :4244-9
29. **Pichon.** Des avancées du côté du CA15-3 et du CA125. *Immunoanal Biol Spec* ,1998 ; 13 :116-7
30. **Ren Agata N, Chen D et al.** Human MUC1 carcinoma-associated protein confers resistance to genotoxic anticancer agents. *Cancer Cell*, 2004 ; 5 : 163-75
31. **Riedinger JM.** Intérêt des marqueurs tumoraux. quelle place pour l'ACE et CA15- 3 ? *Médecine nucléaire*, 2010 ; (34) :44-51
32. **Kallioniemi OP, Oska H, Aaran RK, (1988).** CA15-3 assay in the diagnostic and followup of breast cancer, *Br J Cancer*, 1988 ; 58 :213-5
33. **Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé).** Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux, recommandations et références médicales, 1997
34. **Riedinger JM, Gauchez AS.** Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein. Observations, recommandations, perspectives. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 2002 ; 26 (1) : 22-30
35. **Anaes.** Le cancer du sein. recommandations pour la pratique clinique, 1998
36. **Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brüner N, Chan DW et al.** National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*, 2008 ; 54:11–79
37. **Basuyau JP, Blanc-Vincent MP, Bidart JM, Daver A, Deneux L, Eche N et al.** Standards, Options et recommandations (SOR). Marqueurs tumoraux sériques du cancer du sein. *Bull Cancer*, 2000 ; 87:723–37
38. **ASCO (American society of clinical oncology).** Clinical practice guide- lines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 1996 ; 14:2843–77
39. **Chourin S, Georgescu D, Gray C, Guillemet C, Loeb A, Veyret C et al.** Value of CA 15-3 determination in the initial management of breast cancer patients. *Ann Oncol*, 2009 ; 20:962–4

40. **ASCO (American society of clinical oncology)**. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* (1998);16:793–5
41. **FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer)**. Standards, Options et recommandations. Cancers du sein infiltrant non métastatique, 2ème édition mise à jour : Editions John Libbey Eurotext, 2001
42. **Pichon MF, Moulin G, Pallud C, pecking A, Floiras JL**. Serum bFGF and CA 15-3 in the monitoring of breast cancer patients. *Anticancer Res*, 2000 ; 20:1189–94
43. **EGTM (European group on tumor markers)**. Tumor markers in breast cancer-egtm recommendations. *Anticancer Res*, 1999 ; 19:2803–5
44. **Schuurman JJ, Bong SB, Einarsson R**. Determination of serum tumor markers TPS and CA 15-3 during monitoring of treatment in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res*, 1996 ; 16:2169–72
45. **Blijlevens NM, Oosterhuis WP, Oosten HR, Mulder NH**. Clinical value of TPS, CEA and CA 15-3 in breast cancer patients. *Anticancer Res*, 1995 ; 15:2711–6

46. **Bonfrer JM**. Working group on tumor marker criteria (WGTMC). *Tumor Biol*, 1990 ; 11:287–8
47. **Martoni A, Zamagni C, Bellanova B, Zanichelli L, Vecchi F, Cacciari N et al**. CEA, MCA, CA 15-3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer. A prospective comparative study. *Eur J Cancer*, 1995 ; 31:1615–21
48. **Molina R, Barak V, Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M et al**. Tumor markers in breast cancer. *Tumour Biol*, 2005 ; 26:281–93
49. **Kataja VV, Colleoni M, Bergh J**. ESMO guidelines task force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Onco*, 2005 ; 16:10–2
50. **Pestalozzi B, Castiglione M**. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer. ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2008 ; 19:7–10

51. **Mathelin C, Gairard B, Hoehl C, Riedinger JM.** Source: XXV ème Colloque National des biologistes des hôpitaux Colmar, 4 au 8 octobre. (Strasbourg) et IXème Congrès international sur les traitements anticancéreux, (Dijon) 1999
52. **Belkacémi Y, Boussen H, Hamdi-cherif M.** Epidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord. 32e journées de la SFSPM, Courbevoie France 56-8
53. **Tahari Z, Medjdoub et al.** Etude histologique des cancers mammaires dans l'ouest Algérien à propos de 81cas.afr.cancer, 2009 ; 1 :196-9
54. **Maalej M, Frikha H.** Le cancer du sein en Tunisie. Etude clinique et épidémiologique, bulletin du cancer 86(3) 302-6 ; mammographie screening in the florance area, Italy. Cancer cause and control, 10 :313-770
55. **Camara K.** Contribution à l'étude du cancer du sein. à propos de 11 cas observés dans le service de chirurgie A de l'hôpital national du point G, Thèse de médecine, Bamako : 1989 N°21
56. **Rouesse J, Contesson G.** Le cancer du sein. Paris ; Herman, édition 1985
57. **Dépistage du cancer du sein en France.** Identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage Volet 1
58. **Abadie C, Aminot I.** Cancer du sein, situation épidémiologique en aquitaine, en 1999 revue médicale de l'assurance maladie, 33(3) :173-81
59. **Diallo Ms et al.** Les tumeurs du sein. Epidémiologie, clinique, anatomie pathologique
60. **Sano D, Dao B.** Cancer du sein en milieu africain, à propos de 5 cas observé au centre hospitalier universitaire de Ouagadougou (Burkina Faso) : Bulletin du Cancer, 84(2) : 175-7
61. **Lutula S :** étude épidémiologique, clinique et morphologique des tumeurs du sein au Mali : Thèse de médecine, Bamako : 2008 N°410
62. **Keita MA.** Etude des caractères anatomo-cliniques des cancers du sein au Mali, thèse de médecine, Bamako : 2005 N°102
63. **Kanambaye D.** Cancers gynécologiques et mammaires. Etude épidémiologique à l'hôpital national du point G de 1991 à 2000. Thèse de médecine, Bamako : 2003 N°59

- 64. Gharbi O, Landolsi A, Ben FT.** Le cancer du sein chez la femme âgée en Tunisie. Etude rétrospective à propos de 106 patientes de plus 65 ans. Tunisie médicale 2003 vol81, n°9 696-701
- 65. Derma S : Apport** de la chimiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein dans trois structures sanitaires publiques de la ville d'Ouagadougou, à propos de 65 cas, thèse de médecine : Burkina Faso : 2011

Annexes

Fiche d'enquête

Fiche N°.....

Numéro du dossier.....

Service de consultation.....

I. IDENTITE DU PATIENT

1. Nom et prénom.....
2. Sexe.....
3. Age (ans).....
4. Profession.....
5. Ethnie.....
6. Nationalité.....
7. Etat civil.....
8. Adresse.....

II. FACTEURS DE RISQUE

9. Ménopausée.....
Oui non
10. Antécédent familiaux de cancer de sein ?.....
Oui non
11. Si oui de quel côté de la famille ?.....
Paternel maternel
12. Antécédent personnel de cancer de sein ?.....
13. antécédent personnel d'autres types de cancer ?.....
14. Si oui, lequel ?.....
15. Tabagisme ?.....
16. Alcool ?.....
17. Alimentation riche en graisse ?.....

18. HTA ?.....
19. Diabète ?.....
20. Cirrhose hépatique ?.....

III. HISTOIRE DE LA MALADIE

21. Siègne de la tumeur.....

Sein droit sein gauche bilatérale

22. Examen anatomopathologique.....

Oui non

23. Nature de la pièce examinée.....

Biopsie du sein tumorectomie curage ganglionnaire mastectomie

24. Type histologique.....

Carcinome canalaire in situ carcinome lobulaire in situ carcinome médullaire

Carcinome canalaire infiltrant carcinome lobulaire infiltrant carcinome tubuleux

Carcinome mucineux tumeur phyllode maligne

Autre type à préciser.....

25. Traitement.....

Oui non

26. type de traitement.....

Chirurgie radiothérapie chimiothérapie hormonothérapie

Association à préciser.....

Date.....

IV. DOSAGE DE CA15-3

1ere dosage

27. Date de prélèvement.....
28. Technique utilisée.....
29. Valeur normale.....
30. Résultat.....

2eme dosage

31. Date de prélèvement.....
32. Technique utilisée.....
33. Valeur normale.....
34. Résultat.....

3eme dosage

35. Date de prélèvement.....
36. Technique utilisée.....
37. Valeur normale.....
38. Résultat.....

Fiche signalétique

Nom : Ouattara

Prénom : Hawa

Email : ouattarahawa@yahoo.fr

Titre : Profil biochimique du marqueur tumoral CA15-3 dans le cancer du sein au laboratoire de l'hôpital du Mali ; à propos de 30 cas.

Année universitaire : 2017-2018

Nationalité : Malienne

Date de soutenance : 11/07/2018

Ville/pays de soutenance : Bamako/Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS/FAPH de Bamako

Secteur d'intérêt : biologie, anatomie pathologie, oncologie et santé publique

Résumé

L'objectif était d'étudier la variation du taux plasmatique du marqueur tumoral CA15-3 dans le cancer du sein.

Notre étude était prospective de 10 mois, allant de Janvier 2017 à Octobre 2017. Trente (30) patientes ont été retenues selon qu'elles avaient effectué un dosage du marqueur CA15-3 au laboratoire de l'hôpital du Mali, et présentant un cancer du sein. Les dosages du marqueur CA15-3 ont été effectués suivant une technique enzymatique chimiluminescence de type sandwich par l'analyseur MAGLUMI 600.

L'âge moyen de nos patientes était de $47,3 \pm 11,37$ ans. Cinquante-trois virgule trente-trois pourcent (53,33%) des patientes étaient ménopausées. Trois pourcent (3%) des cas avaient des

antécédents familiaux de cancer du sein. La tumeur siégeait au niveau du sein gauche dans quarante-six virgule soixante-sept pourcent (46,67 %) des cas, elle était bilatérale dans treize virgule trente-trois pourcent (13,33%) des cas. Le type histologique le plus fréquent était le C C I, soit soixante-seize virgule soixante-six pourcent (76,66%) des cas. Il n'y avait pas de corrélation entre le grade SBR et le marqueur CA15-3. La variation du marqueur CA15-3 a été étudiée chez seize virgule soixante-sept pourcent (16,67%) des cas, et nous avons noté une diminution chez 80 % indiquant une bonne réponse au traitement, et une augmentation chez 20%.

Des études prospectives sur le sujet sont nécessaires et si elles sont concluantes, elles devraient conduire à une systématisation du dosage de CA15-3 dans la surveillance post-thérapeutique des patientes.

Mots clés : cancer du sein, dosage du marqueur tumoral CA15-3, évolution.

Material Safety Data Sheet

Name: Ouattara

First name: Hawa

Email: ouattarahawa@yahoo.fr

Title: Biochemical profile of tumor marker CA15-3 in breast cancer in the hospital laboratory of Mali; about 30 cases.

Academic year: 2017-2018

Nationality: Malian

Defense date: 11 / 07 / 2018

City / Country of defense: Bamako / Mali

Place of deposit: FMOS / FAPH Library of Bamako

Focus Area: Biology, Anatomy Pathology, Oncology and Public Health

Summary

The objective was to study the variation of plasma levels of the CA15-3 marker in breast cancer. Our study was comparative prospective of 10 months, ranging from January 2017 to October 2017. Thirty (30) patients were selected according to whether they had carried out a CA15-3 marker assay at the laboratory of the Mali hospital, and presenting a breast cancer. Assays of the CA15-3 marker were performed using a sandwich type chemiluminescence enzymatic technique by the MAGLUMI 600 analyzer.

The mean age of our patients was 47.3 ± 11.37 years. Fifty-three point thirty-three percent (53.33%) of the patients were postmenopausal. Three percent (3%) of cases had a family history of breast cancer. The tumor was located in the left breast in forty-six point sixty-seven percent (46.67%) of the cases; it was bilateral in thirteen point thirty-three percent (13.33%) of the cases. The most common histological type was C C I, seventy-six point sixty-six percent (76.66%) of cases. There was no correlation between the SBR grade and the CA15-3 marker. Variation in the CA15-3 marker was studied in sixteen point sixty-seven percent (16.67%) of the cases, and we noted a decrease in 80% indicating a good response to treatment, and an increase in 20%.

Prospective studies on the subject are necessary and if they are conclusive, they should lead to a systematization of the CA15-3 assay in the post-therapeutic surveillance of patients.

Key words: breast cancer, tumor marker assay CA15-3, evolution.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples : d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement. D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement. De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.