

Ministère de l'enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique



République du Mali

Un peuple-Un But-Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de
Bamako

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Année universitaire 2021

N°.....

MEMOIRE

ETUDE DU MARQUEUR TUMORAL CA 15-3 DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN A L'HOPITAL DU MALI

Présenté et soutenu publiquement le

Dr Siaka DIARRA

Pour obtenir le Diplôme Universitaire de Sénologie
(DU CAPA SENO)

JURY

Membres :

Pr Bakarou KAMATE

Président

Pr Ibrahima TEGUETE

Pr Moussa A. OUATTARA

Pr Pierre TOGO

REMERCIEMENTS

A nos Maîtres et juges :

Chers Maîtres ce travail est le fruit de vos conseils et de vos soutiens moraux et matériels. Nous tenons à vous exprimer notre entière reconnaissance pour avoir été des excellents enseignants. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Vous êtes des modèles pour le Mali, l'Afrique et le monde entier. Veuillez Accepter ici chers Maîtres notre sincère remerciement.

Aux Maîtres assistants, encadreurs et collaborateurs : vous avez été des guides et des conseillers attentifs. Votre disponibilité, votre rigueur et votre courage ont toujours fait l'objet d'une grande admiration de ma part et demeurent pour moi sources d'inspiration.

Aux participants du D U de Sénologie de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie : chers collègues ces moments passés ensemble ont été dans la joie et la bonne humeur.

A toute ma famille : ce travail vous est le fruit de votre soutien de tous les jours, modeste gage de ma profonde affection.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENT..... | 1 |
| TABLE DES MATIÈRES..... | 2 |
| LISTE DES FIGURES | 4 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 5 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS..... | 6 |
| Introduction | 8 |
| I. GENERALITES | 10 |
| 1.1. Anatomie de la glande mammaire..... | 11 |
| 1.2. Histologie de la glande mammaire..... | 15 |
| 1.3. Physiologie de la glande mammaire..... | 18 |
| 1.4. Le cancer du sein | 19 |
| 1.5. Diagnostic et prise en charge thérapeutique du cancer du sein..... | 30 |
| II. MATERIEL ET METHODES | |
| 2.1. Cadre d'étude | 35 |
| 2.2. Type d'étude | 36 |
| 2.3. Population d'étude | 36 |
| 2.4. Critères d'inclusion | 36 |
| 2.5. Critères de non inclusion | 37 |
| 2.6. Taille de l'échantillon | 37 |
| 2.7. Matériel | 37 |
| 2.8. Collecte des données | 38 |
| 2.9. Analyses statistiques | 38 |
| III. RESULTATS..... | 39 |
| 3.1. Profil socio-démographique | 40 |
| 3.2. Caractéristiques cliniques | 42 |
| 3.3. Marqueur biologique CA15-3..... | 45 |

| | |
|---|----|
| 3.4. Variation du taux de CA15-3 selon le statut de la procréation | 45 |
| 3.5. Variation taux de CA15-3 selon le geste de prélèvement | 46 |
| 3.6. Variation du taux de CA15-3 selon le grade SBR..... | 47 |
| 3.7. Variation du taux du marqueur CA15-3 selon le type histologique..... | 48 |
| 3.8. Etude de la variation du marqueur au cours du traitement | 48 |
| IV. DISCUSSION..... | 50 |
| 4.1. Profil socio-démographique | 51 |
| 4.2. Caractéristiques Cliniques | 52 |
| V. Conclusion et Recommandations..... | 55 |
| VI. Bibliographie :..... | 58 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Structure de la glande mammaire..... | 12 |
| Figure 2 : Vascularisations du sein..... | 13 |
| Figure 3 : Innervation du sein..... | 15 |
| Figure 4 : anatomie et organisation histologique de la glande mammaire..... | 17 |
| Figure 5 : Stades 1 du cancer du sein..... | 27 |
| Figure 6 : stades 2 du cancer du sein..... | 28 |
| Figure 7 : stades 4 du cancer du sein..... | 29 |
| Figure 8 : Tumorectomie et Mastectomie..... | 33 |
| Figure 9 : Répartition des cas par tranche d'âge..... | 40 |
| Figure 10 : Répartition des malades selon le statut de la procréation..... | 41 |
| Figure 11 : Répartition selon les ATCD familiaux de cancer du sein..... | 41 |
| Figure 12 : Répartition des patientes selon les ATCD personnels..... | 42 |
| Figure 13 : Répartition selon le geste de prélèvement..... | 42 |
| Figure 14 : Répartition des cas selon le type histologique | 43 |
| Figure 15 : Répartition selon le grade SBR..... | 44 |
| Figure 16 : Répartition des malades selon la localisation de la tumeur | 44 |
| Figure 17 : Taux du marqueur CA15-3 au moment du diagnostic..... | 45 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I : Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l’OMS..... | 21 |
| Tableau II : Classification histopathologique pTNM du cancer du sein selon... | 23 |
| Tableau III : Grade des carcinomes mammaire d’après Eltson et Ellis, 1991..... | 24 |
| Tableau IV : variation du taux de CA15-3 selon le statut de la procréation..... | 46 |
| Tableau V : variation du taux de CA15-3 selon le geste de prélèvement..... | 46 |
| Tableau VI : variation du taux de CA15-3 selon le grade SBR..... | 47 |
| Tableau VII : Variation du marqueur CA15-3 selon le type histologique..... | 48 |
| Tableau VIII : Répartition du Grade SBR selon les auteurs..... | 52 |

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE : Antigène Aarino-Embryonnaire

AFP : Alphafoetoprotéine

ALMAC : Association Malienne de la lutte contre les maladies cancéreuses

ASCO : American society of clinical oncology

ANAES : Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

BRCA : Breast Cancer Antigen

CA : antigène carbohydate

CA 15-3 : Antigène Carbohydate 15-3

CA 19-9 : Antigène Carbohydate 19-9

CA 125 : 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

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

OMS : organisation mondiale de la santé

PSA : Antigène Spécifique de la Prostate

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

Introduction

Selon l'OMS, le cancer du sein touche chaque année 1,38 million de personnes supplémentaires, et provoque 458 000 décès. Il s'agit du premier cancer chez la femme, dans les pays développés comme dans les pays en développement. [1]

L'histopathologie est indispensable pour le diagnostic des cancers du sein. Les cancers du sein se développant à partir des cellules épithéliales des canaux et des lobules sont des carcinomes représentant 98% des cas de cancers mammaires. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) occupe la première place avec 70% des cas, le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est retrouvé dans 5 à 15% des cas et les carcinomes non infiltrant ou in situ avec 15% des cas. [2]

Le CA 15-3 est le marqueur tumoral le plus utilisé au cours de la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein. Les recommandations actuelles des différentes sociétés savantes et panels d'expert pour la surveillance post-thérapeutique des cancers du sein localement avancés ne préconisent pas l'utilisation des marqueurs biologiques des cancers du sein. [3]

Bien que l'interprétation des marqueurs sur un mode cinétique soit recommandée, les pratiques actuelles reposent encore trop souvent sur la notion de dépassement d'un seuil statistique. Or la plupart des seuils rapportés dans les notices des trousseaux sont déterminés par les fabricants à partir de la distribution des concentrations de CA 15-3 observées chez des sujets sains [4] L'utilisation de cette limite supérieure des valeurs normales (LSN) comme outil de suivi chez des femmes ayant déjà présenté un cancer du sein primitif paraît donc contestable, la distribution du CA 15-3 chez ces patientes pouvant être différente de celle des sujets sains.

Au Mali le biomarqueur CA 15.3 a montré de l'intérêt pour le diagnostic et le pronostic du cancer du sein chez la femme, la sensibilité du marqueur par rapport à l'étude histologique était de 70% [5]

Le but de ce travail rétrospectif est d'étudier le profil histologique et du marqueur tumoral CA 15-3 dans le diagnostic et la prise en charge du cancer du sein à l'Hôpital du Mali.

Objectifs :

Objectif général : Etudier le profil histologique et du marqueur CA 15.3 du cancer du sein à l'Hôpital du Mali

Objectifs spécifiques :

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

I. GENERALITES

1.1. Anatomie de la glande mammaire

1.1.1. Configuration externe : Le sein est un organe constitué

Principalement d'un tissu graisseux qui repose sur les muscles pectoraux à l'aide de ligaments appelés ligament de Cooper. Chez la femme, sa principale fonction est la lactation alors que chez l'homme, les seins demeurent immatures et n'ont aucun rôle. La glande mammaire humaine consiste en une structure tubulo-alvéolaire composite formée par 15 à 25 lobes irréguliers irradiant à partir du mamelon. La peau qui entoure le mamelon, l'aréole, est pigmentée et contient des glandes sébacées (glandes de Morgani) qui s'hypertrophient à la grossesse et prennent alors le nom de tubercule de Montgomery. Les sécrétions de ces glandes participent probablement à la protection du mamelon et de l'aréole lors de l'allaitement. Les lobes qui forment la glande mammaire sont séparés par une couche de tissu conjonctif dense et se trouvent enfouis dans du tissu graisseux. Un canal unique, le canal galactophore, draine chaque lobe par l'intermédiaire d'un orifice propre à la surface du mamelon. Juste avant de s'ouvrir à la surface, le canal galactophore forme une dilatation appelée sinus lactifère. Le mamelon contient des travées de muscles lisses orientées parallèlement aux galactophores et circulairement près de sa base. A l'intérieur de chaque lobe, le canal principal se ramifie en de nombreuses branches pour former les canaux terminaux, aboutissant chacun à un lobule constitué de multiples acini ou alvéoles. Chaque canal terminal forme avec le lobule associé une unité terminale ducto-lobulaire (UTDL). Ces unités sont très sensibles aux variations hormonales et il est admis que la plupart des lésions mammaires mastosiques et carcinomateuses se développent à partir de l'UTDL. Les lobules sont séparés les uns des autres par du tissu conjonctif interlobulaire moyennement dense, tandis que le tissu conjonctif intralobulaire entourant les canaux l'intérieur de chaque lobule est moins fibreux et plus vascularisé, l'intérieur de chaque lobule (figure 1) [6].

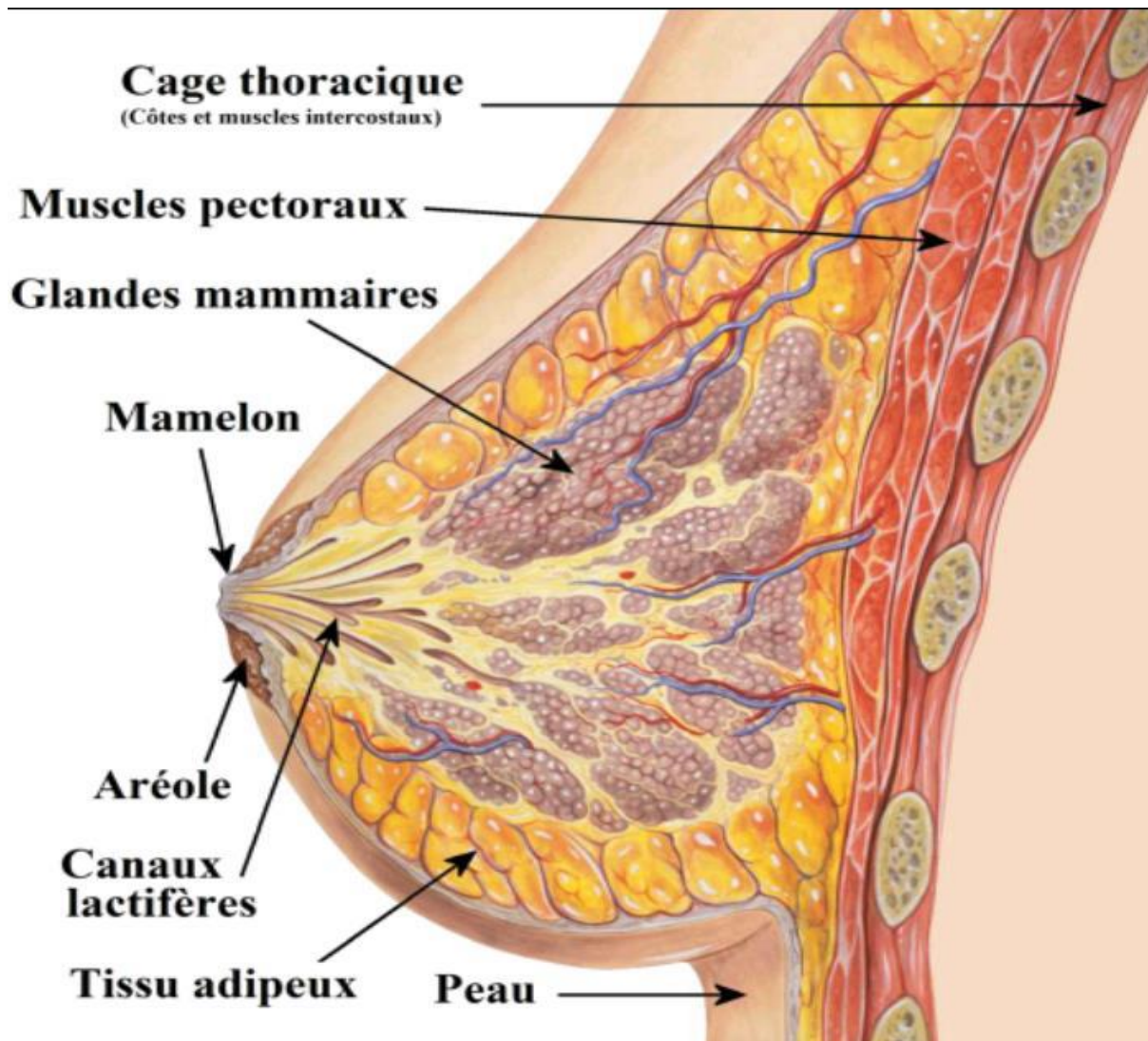


Figure 1 : Structure de la glande mammaire [7].

1.1.2. Vascularisation et innervation

Les vaisseaux sanguins : Les Vaisseaux sanguins qui pénètrent dans la glande proviennent de plusieurs origines, se ramifient dans le stroma et se terminent dans le plexus capillaire autour des canaux, des lobules ainsi que leurs acini. L'aspect vasculaire devient beaucoup plus riche dans la glande active.

- **Veines** : Le drainage veineux se fait selon deux voies, à savoir une voie profonde dans laquelle les veines se rendent aux veines thoraciques externes en dehors, à la veine thoracique en dedans et aux veines intercostales en arrière [8].

Ainsi qu'une voie superficielle (ou sous cutanée) aboutissant sur le plan latéral dans la veine thoracique externe ou sur le plan sagittal dans la veine thoracique interne [9].

- Artères : L'irrigation de la glande mammaire s'effectue par les branches perforantes de l'artère thoracique interne, qui traversent les six espaces intercostaux pour assurer la vascularisation de la partie interne de la glande mammaire. Les parties externe et inférieure reçoivent leurs artères des artères thoraciques externes, scapulaire inférieure, thoracoacromiale et thoraciques supérieures, branches de l'artère axillaire. Enfin la glande mammaire reçoit encore quelques rameaux des artères intercostales. La majeure partie des artères aborde la glande mammaire par sa face superficielle (Figure 2) [8].

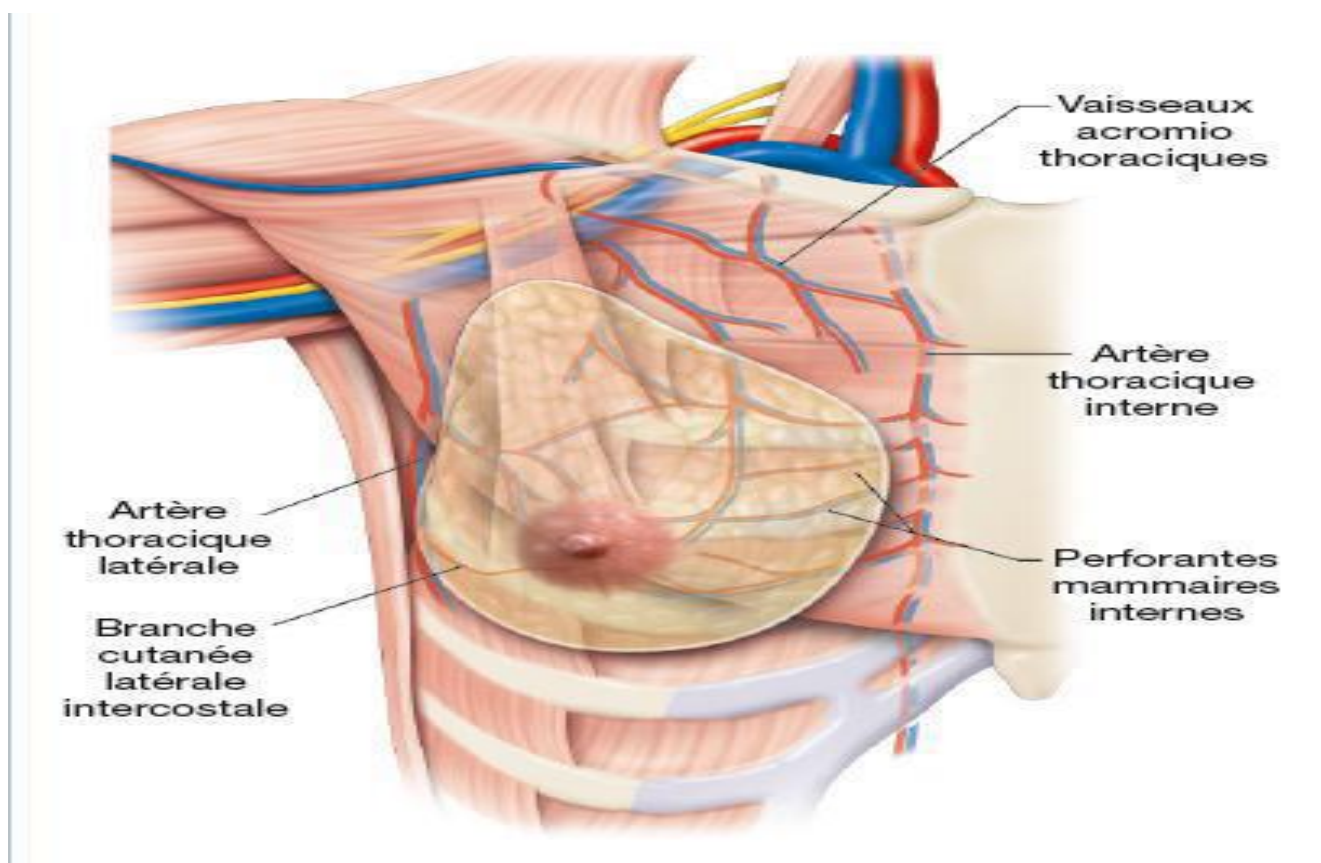


Figure 2 : Vascularisations du sein [10].

- **Drainage Lymphatique** : Les voies de drainage lymphatique mammaire semblent s'organiser de la manière suivante: un premier réseau lymphatique superficiel [11], drainant le parenchyme glandulaire superficiel jusque dans les lymphonoeuds (ganglions) axillaires, et un réseau profond, drainant le parenchyme glandulaire profond jusque dans les chaînes mammaires interne [12].

- **Innervation** : On distingue les nerfs profonds et les nerfs superficiele
Les nerfs profonds sont des filets sympathiques qui se rendent à la glande avec des vaisseaux.

Les nerfs superficiels sont des filets sensitifs qui proviennent de la branche supraclaviculaire du plexus cervical, des branches thoraciques du plexus brachial, des rameaux perforants des 2^{ème} ; 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} nerfs intercostaux. Tous ces nerfs envoient de nombreux filets à l'aréole et au mamelon qui sont de ce fait parmi les régions les plus sensibles de l'organisme (Figure 3) [13].

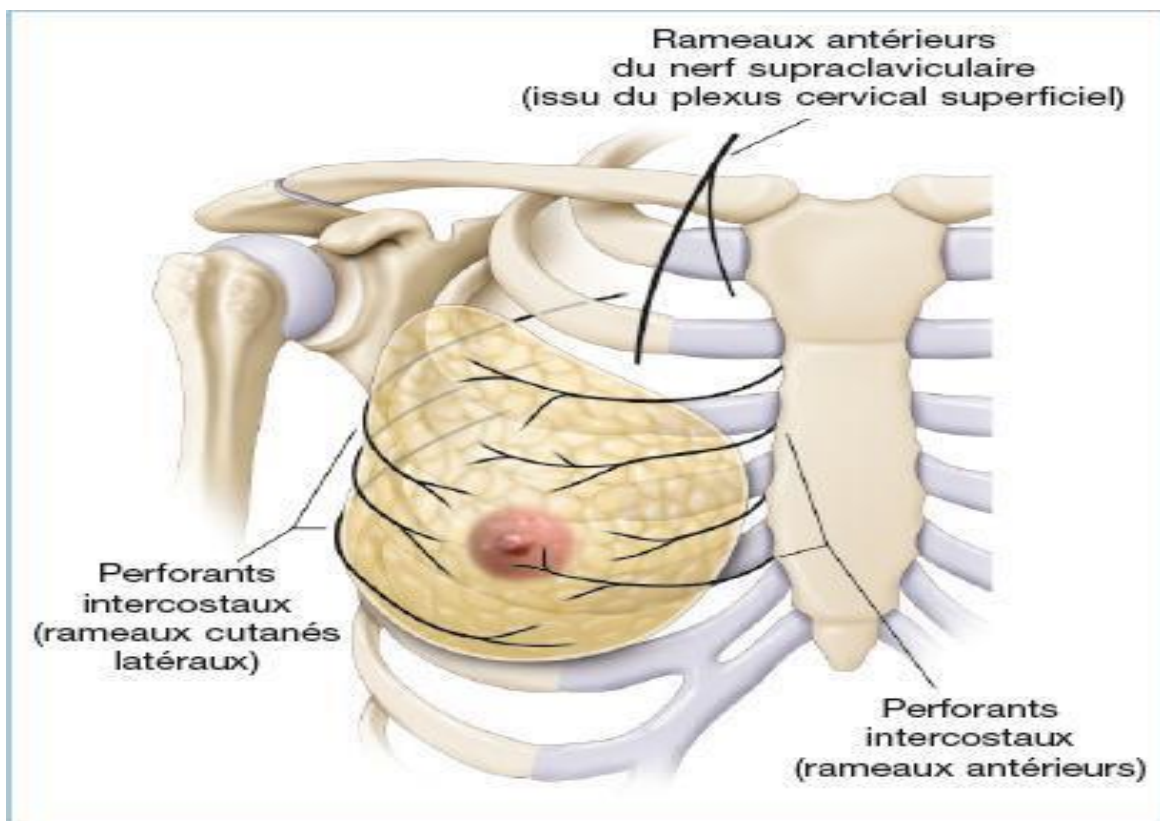


Figure 3 : Innervation du sein [14].

Chez l'homme l'ébauche de la glande mammaire masculine correspond à celle de la femme mais son développement reste modeste. La puberté peut parfois déclencher un processus, le plus souvent transitoire, qui mène à un développement plus marqué du sein (gynécomastie). [15].

1.2. Histologie de la glande mammaire

Le tissu mammaire est formé d'une variété de types cellulaires. Une monocouche de cellules épithéliales, de forme cubique, tapisse la lumière des canaux et des acini. Elle présente un phénotype sécrétoire très caractéristique [16]. Juste au dessous s'organise une ceinture discontinue de cellules myoépithéliales, de forme allongée, qui expriment une forme d'actine et favorisent l'éjection du lait, synthétisé et accumulé dans les acini, en se contractant. Cette bicouche cellulaire est délimitée par une membrane basale, qui est apte de limiter la prolifération des cellules épithéliales et d'induire leur polarisation [17]

Parmi les cellules du stroma, les fibroblastes du tissu mammaire contribuent à l'organisation de la matrice extracellulaire sur laquelle repose l'épithélium mammaire. Un dysfonctionnement de ces fibroblastes contribue à la désorganisation de cette matrice et peut permettre aux cellules de migrer hors de la couche épithéliale. Les adipocytes du stroma, bien que n'étant pas strictement considérés comme des cellules mammaires, sont des partenaires indispensables à la mise en place du tissu mammaire. En effet, en absence du coussin adipeux, les ébauches mammaires sont incapables de se développer et de constituer le réseau de canaux et de lobules mammaires (Figure 04) [2]

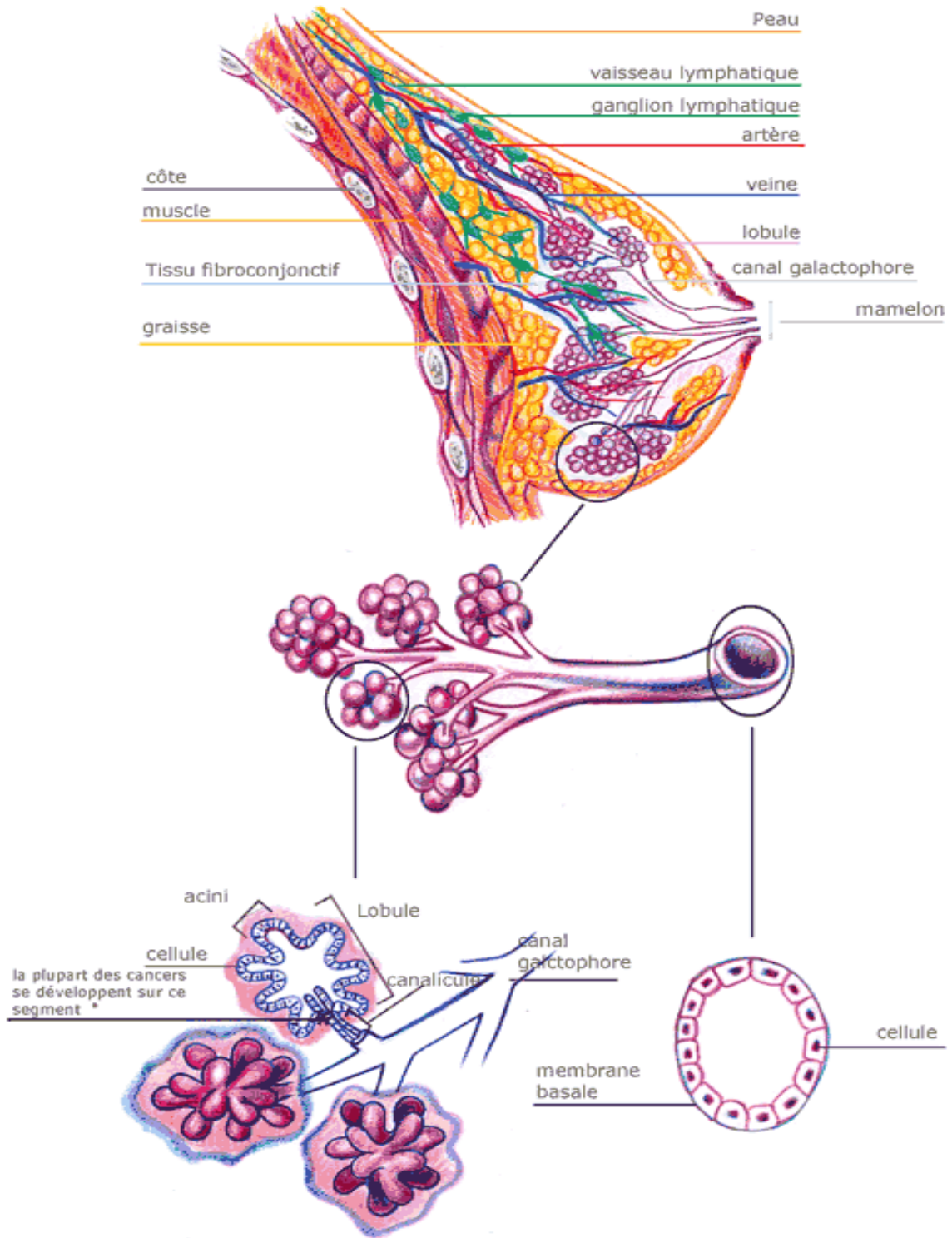


Figure 4 : anatomie et organisation histologique de la glande mammaire [7]

1.3. Physiologie de la glande mammaire

Le sein se développe tout au long de la vie de la femme, du stade fœtal à la ménopause, sous l'influence des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) et de facteurs de croissance. C'est lors du 3^{ème} trimestre de la grossesse que les hormones maternelles provoquent une canalisation de l'épithélium mammaire, une différenciation du parenchyme, la formation des canaux galactophores ainsi que le développement du réseau lobulo-alvéolaire.

Durant la puberté, les modifications sont importantes dues à une augmentation du tissu graisseux. Avec la mise en place des cycles menstruels, la glande mammaire est soumise à une alternance d'exposition aux œstrogènes et à la progestérone. Ce sont essentiellement les canaux qui vont se développer et se diviser pour former des bourgeons terminaux lesquels vont former ultérieurement des bourgeons alvéolaires (lobules de type 1). Au cours de la maturation sexuelle, ces lobules évolueront en lobules de type 2 puis de type 3, et ce lentement jusqu'à l'âge de 35 ans. La différenciation totale de ces lobules ne pourra être atteinte si aucune gestation ne survient [18].

La gestation et la lactation entraînent des modifications importantes du sein. Il augmente de volume, le mamelon devient saillant, l'aréole se pigmente comme le mamelon et prend un aspect grenu. Durant la grossesse, les ramifications terminales des canaux se multiplient et de nombreuses alvéoles se développent (jusqu'à 80 alvéoles par lobule) sous l'influence notamment des hormones œstrogènes/progestérone et de facteurs de croissance tels que le TGF- α (TumorGrowth Factor- α). [19]. Les cellules sécrétrices sont totalement différenciées et on parle alors de lobules de type 4.

Après l'accouchement, durant 2 à 3 jours, la sécrétion mammaire est fluide et jaunâtre, c'est le colostrum. Au 3^e jour, la sécrétion graisseuse augmente et le colostrum se transforme en lait. Ainsi la glande mammaire n'achève son développement qu'avec la première lactation.

A la ménopause, le déclin des fonctions ovariennes provoque une régression des structures de la glande mammaire : les canaux galactophores sont maintenus, mais les alvéoles restantes ainsi que les lobules continuent de régresser avec l'âge. [20]

1.4. Le cancer du sein :

1.4.1. Définition : Les cancers du sein se définissent comme une prolifération maligne de cellules épithéliales bordant les canaux ou les lobules du sein appelés respectivement carcinomes canaux ou lobulaires. S'il y a une effraction de la membrane basale, séparant l'épithélium du tissu conjonctif, ces carcinomes sont dits infiltrants. Dans le cas contraire, ils sont dits carcinome in situ ou intra-canaux. Ils possèdent ou non un potentiel métastatique[21].

1.4.2. Les facteurs de risque

□ **Le sexe :** est le principal facteur de risque de cancer du sein car il concerne 99% de femmes contre 1% d'hommes.

□ **L'âge :** est un des facteurs de risque les plus importants de cancer du sein. L'incidence du cancer du sein a une courbe âge-dépendant : plus l'âge augmente et plus le risque augmente. À partir de 50 ans, une femme sur 10 aura un cancer du sein durant les 30 années qui lui restent à vivre [22]

□ **La nulliparité, l'âge tardif au premier enfant, une puberté précoce (avant 11 ans) et une ménopause tardive (après 55 ans) :** sont des facteurs de risque de cancer du sein actuellement bien établis. L'ensemble de ces facteurs évoque une augmentation de risque liée à une surexposition aux œstrogènes endogènes : on parle de cancer hormono-dépendant

□ rôle péjoratif **de la contraception orale oestroprogestative**, de même que le rôle protecteur de **l'allaitement** restent controversés et probablement de faible ampleur. [22, 23]

□ **Le traitement hormonal substitutif (THS) :** Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les

compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation [24]

□ **La densité mammaire** : augmente le risque de cancer du sein. Les femmes qui présentent une très forte densité mammaire ont un risque 4 à 6 fois plus élevé de cancer [25]

□ **Le mode de vie** : influe sur le risque de cancer du sein. Ainsi, la quantité totale de calories consommées, **l'obésité** d'autant plus qu'elle est post-ménopausique et **la consommation d'alcool** sont des facteurs de risque établis. Le lien entre **tabagisme** et cancer du sein apparaît de plus en plus probable tout en restant relativement limité. Il augmente chez les femmes ayant commencé à fumer jeune

□ **Facteur familiale** : Les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein (que ce soit dans la branche maternelle ou paternelle) ont un risque accru d'être atteintes. On retrouve un facteur familial chez environ 10 à 15% des patientes mais la transmission d'un gène muté n'est identifiée que dans la moitié de ces cas familiaux. Actuellement, deux gènes principaux ont été identifiés : les gènes BRCA1 (sur le bras long du chromosome 17) et BRCA2 (sur le bras long du chromosome 13). [22, 23]

1.4.3. 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 [24]. On peut classer le cancer du sein selon le classement suivant :

1.4.3.1. Classification histologique :

Tableau 1 : Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'OMS [27]

| Tumeurs épithéliales non infiltrantes | Tumeurs épithéliales infiltrantes |
|---|--|
| <p>Carcinome Canalaire In Situ (intra-canalaire)</p> <p>(CCIS) Carcinome lobulaire in situ (CLIS)</p> | <p>Carcinome canalaire infiltrant de forme commune</p> <p>Carcinome canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire prédominante</p> <p>Carcinome lobulaire infiltrant</p> <p>Carcinome mucineux</p> <p>Carcinome médullaire</p> <p>Carcinome papillaire</p> <p>Carcinome tubuleux</p> <p>Carcinome adénoïde kystique</p> <p>Carcinome sécrétant juvénile</p> <p>Carcinome apocrine</p> <p>Carcinome métaplasique de type épidermoïde</p> <p>Carcinome métaplasique de type à cellules fusiformes</p> <p>Carcinome métaplasique de type chondroïde et osseux</p> <p>Carcinome métaplasique de type mixte</p> <p>Maladie de Paget du mamelon</p> |

Le carcinome chez l'homme :

Rare, 100 fois moins que chez la femme. Il représente 1% de tous les cancers de l'homme. Il est lié à une perturbation hormonale. Il semble exister une incidence

familiale comme pour les cancers du sein de la femme. L'âge de survenu est plus tardif (autour de 60 ans). Il faut noter la fréquence des cancers bilatéraux et des cancers multiples. Les types histologiques sont superposables à ceux de la femme, avec toutefois une nette fréquence des carcinomes intracanalaires strictes. Les métastases ganglionnaires sont moins fréquentes.

1.4.3.2. Classification TNM

La classification TNM (Tumor Node Metastasis) est la norme acceptée internationalement pour la stadification du cancer, publiée par l'UICC (Union for International Cancer Control). La classification TNM est un système basé sur la mesure de la tumeur primitive (T), le statut des adénopathies régionales (N pour lymph Node) et l'absence ou la présence de métastases (M).

La classification pTNM est la classification histopathologique, p correspondant à "pathology".

TNM désigne :

- T correspond à la taille de la tumeur primaire
- N correspond à la participation régionale ganglionnaire
- M correspond à la présence ou non de métastase à distance (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification histopathologique pTNM du cancer du sein selon [28]

| | |
|------------------------------------|---|
| T : Tumeur primitive | |
| Tx | |
| T0 | pas de tumeur primitive décelable |
| Tis | carcinome in situ |
| Tis (CCIS) | carcinome canalaire in situ |
| Tis (CLIS) | carcinome lobulaire in situ |
| Tis (Paget) | maladie de Paget du mamelon |
| T1 | tumeur ≤ 2 cm |
| T1mi | micro-invasion $\leq 0,1$ cm |
| T1a | $0,1 \text{ cm} \leq \text{tumeur} \leq 0,5 \text{ cm}$ |
| T1b | $0,5 \text{ cm} \leq \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ |
| N : Adénopathies régionales | |
| pN0 | Absence de métastase ganglionnaire régionale détectée en histologie standard (y compris un amas de cellules tumorales de moins de 0.2 mm) |
| pN1mi | Micro-métastase (entre 0.2mm et/ou plus de 200 cellules ET $< \text{à } 2.0\text{mm}$) |
| pN1a | Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires (dont au moins une métastase > 2 mm) |
| pN2a | Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires (dont au moins une métastase > 2 mm) |
| pN3a | Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires (dont au moins une métastase > 2 mm) |
| M : Métastases à distances | |
| M0 | M0 absence de métastase à distance |
| M1 | présence de métastase(s) à distance |

1.4.3.3. Les différents grades (classification SBR).

La méthode du grading **SBR** consiste à évaluer trois paramètres morphologiques:

- La formation de tubules
- Le pléomorphisme nucléaire
- La fréquence des mitoses.

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Les différents scores

sont additionnés pour obtenir le grade histologique global.

- Grade I = score 3-5
- Grade II = score 6-7
- Grade III = score 8-9. (Amat S et al,2002)

Cette méthode de Gradin SBR a été modifiée par Ellis Elston (Tableau ci-dessus).

Tableau 3 : Grade des carcinomes mammaire d'après Eltson et Ellis, 1991

| Morphologie | Score |
|---|-----------------------------|
| Formation des glandes et des tubules | |
| Concerne >75% de la tumeur | 1 |
| Concerne 10-75% de la tumeur | 2 |
| Concerne <10% de la tumeur | 3 |
| Pléomorphisme nucléaire | |
| Noyau petit, uniforme et régulier | 1 |
| Augmentation modérée de la taille et variabilité de leur aspect | 2 |
| Variations marquées | 3 |
| Compte des mitoses | Dépend de diamètre du champ |
| Pour un champ de 0,6 mm | |
| < 10 | 1 |
| 11 et 20 | 2 |
| >20 | 3 |
| Grade final | |
| Grade I | Score totale entre 3 et 5 |
| Grade II | Score totale de 6 ou de 7 |
| Grade III | Score totale de 8 ou de 9 |

1.4.4. Les mécanismes de la cancérisation

Le cancer du sein, comme tous les cancers, résulte d'altérations génétiques et épigénétiques affectant des cellules normales. Cependant, des changements touchent non seulement les cellules malignes mais peuvent également atteindre les cellules qui interagissent avec la tumeur telles que les cellules immunitaires, vasculaires et stromales. [29]

La plupart des modifications génétiques sont acquises, et ne sont présentes que dans les cellules malignes, on parle alors de cancers du sein sporadiques. Dans seulement 10% des cas, ces altérations génétiques sont héritées et prédisposent les individus à développer ce type de cancer. Dans tous les cas, ces évènements permettent aux cellules d'acquérir un certain nombre de caractéristiques tels que :

- autonomie vis-à-vis des signaux de croissance cellulaire,
- insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance cellulaire,
- évasion du système de mort cellulaire programmée (apoptose),
- capacité à maintenir l'angiogenèse, potentiel de réplication illimité et capacité d'invasion tissulaire (potentiel métastatique) [30]

La première étape de la cancérisation est une phase d'initiation durant laquelle une cellule normale est irréversiblement altérée de telle sorte qu'elle ne peut terminer sa différenciation ou entrer en apoptose. Sa croissance reste cependant contrôlée par son environnement cellulaire notamment via les jonctions serrées.

Dans un second temps, la division de ces cellules pré-malignes va être stimulée, c'est la phase de promotion. Les cellules filles sont immortelles. La présence de nombreux facteurs endogènes (hormones, facteurs de croissance, cytokines) et exogènes (composés promoteurs de tumeurs), le maintien de leur prolifération et l'absence d'apoptose, va favoriser leur accumulation. Par ailleurs elles acquièrent une indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance et perdent leur capacité de communication intercellulaire. Après de multiples divisions, d'autres altérations génétiques et épigénétiques apparaissent. Celles-ci génèrent de nouveaux phénotypes, stables et totalement indépendants des facteurs externes grâce notamment à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (anti-oncogènes) : c'est la phase de progression. [31]

1.4.5. Les stades de cancer du sein

Chaque cancer est classifié, selon ses caractéristiques. Au niveau clinique, les différentes combinaisons possibles des indices 35 TNM sont regroupées en 5 stades. Avant d'être cancéreuses, les cellules formant les canaux galactophores se trouvent à une position normale et sont bien différenciées. Lentement, un peu d'hyperplasie commence, quelques cellules inutiles s'accumulent à des endroits inhabituels, puis de plus en plus de cellules commencent à avoir une apparence anormale.

Stade 0 : la maladie est in situ, c'est-à-dire qu'elle est localisée aux canaux et aux lobules, les cellules cancéreuses n'ont pas envahi les tissus adjacents. Il peut y avoir des microcalcifications dans le sein en entier parfois. Le seul indice TNM de ce stade est TisN0M0.

Le traitement, à ce stade, est souvent une mastectomie partielle à laquelle on ajoute de la radiothérapie. Certains chirurgiens recommandent la chirurgie seule lorsque le problème est localisé. Les chances de survie sont excellentes à ce stade, pratiquement 100 % des patientes survivent au moins 5 ans.

Stade 1 : englobe les tumeurs de diamètre inférieur à 2cm (figure 5). Contrairement au stade 0, les cellules cancéreuses s'étendent au-delà des canaux, mais il n'y a pas de signe d'invasion des ganglions. Le traitement privilégié à ce stade est la mastectomie partielle combinée à la radiothérapie. Cependant, une biopsie des ganglions est effectuée et la chimiothérapie ou l'hormonothérapie peuvent être suggérées à certaines femmes. Entre 95 % et 98% des femmes survivent plus de 5 ans et la plupart vivent beaucoup plus longtemps.

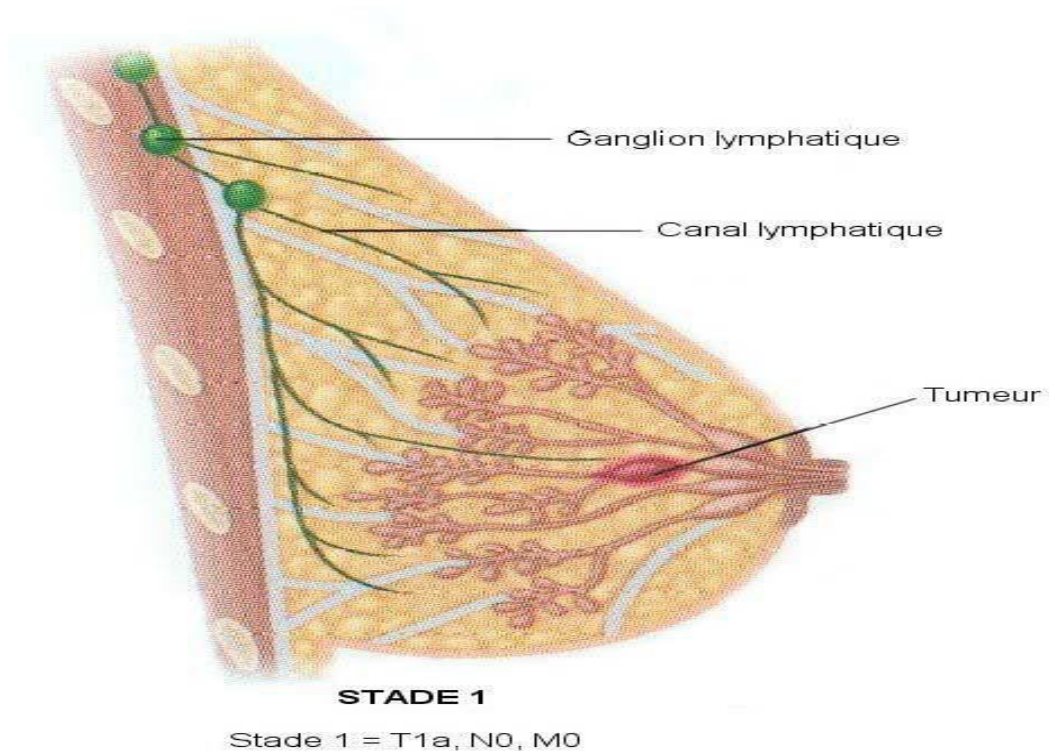


Figure 5 : Stades 1 du cancer du sein [32].

Stade 2 : Tout dépendant de la taille de la tumeur et de l'extension de la maladie, de 75 % à 90 % des femmes survivent plus de 5 ans à un cancer du sein de stade 2 (figure 6). La taille de la tumeur est alors supérieure à 2cm et inférieure à 5cm et, dans la majorité des cas, les ganglions ne sont pas atteints.

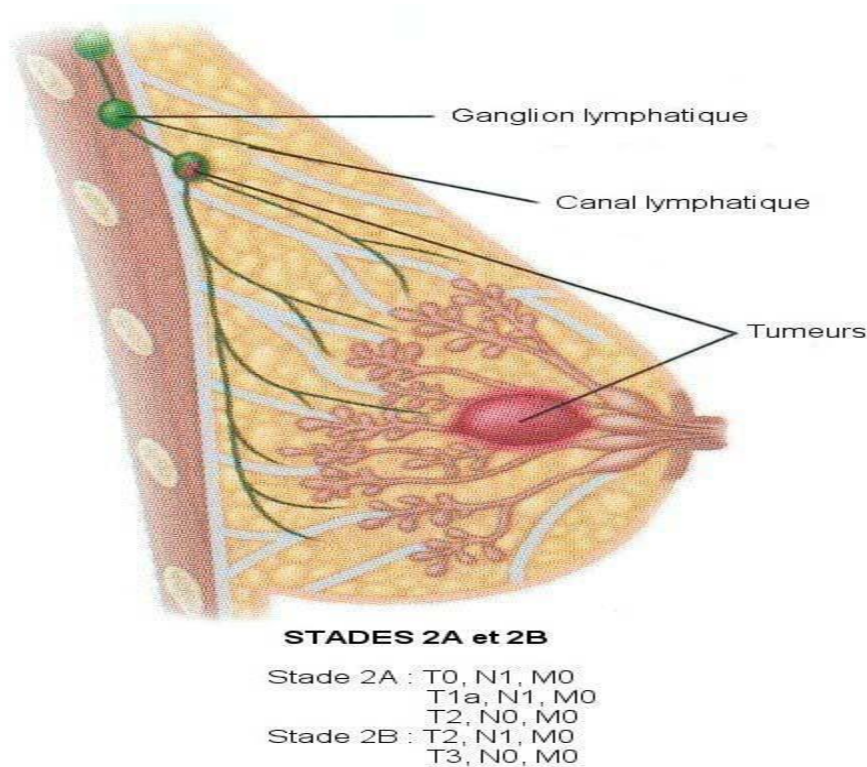
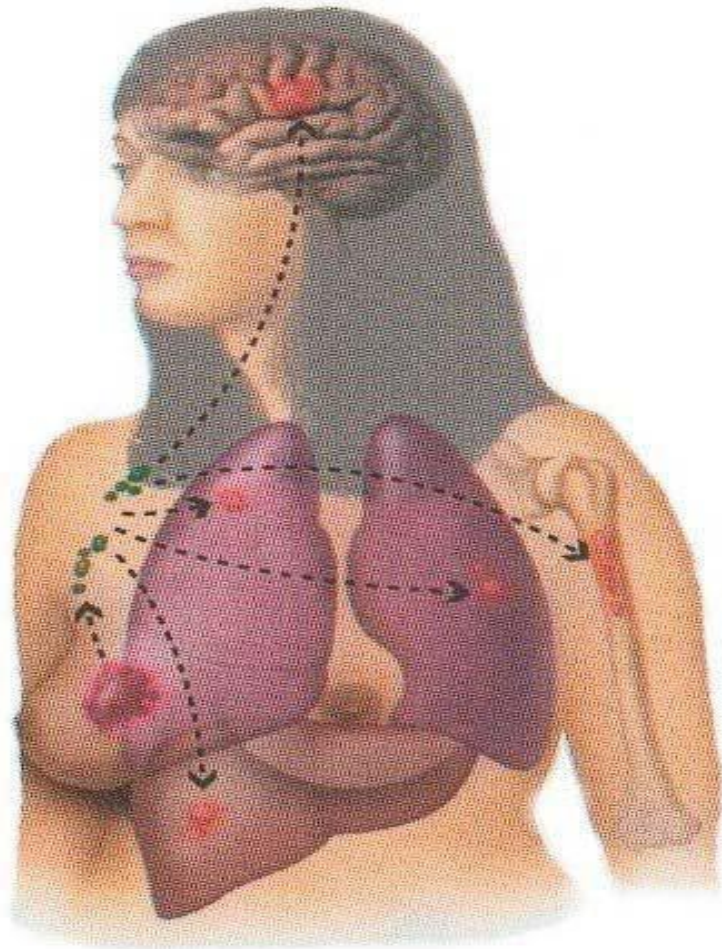


Figure 6 : stades 2 du cancer du sein [32].

Comme pour les deux premiers stades, la mastectomie partielle suivie de radiothérapie est le traitement le plus efficace. La chimiothérapie sera utilisée s'il y a envahissement ganglionnaire ou si la tumeur a une taille importante ; l'hormonothérapie est parfois indiquée.

Stade 3 : la maladie a attaqué les ganglions lymphatiques. La taille de la tumeur primaire n'a pas d'importance et le traitement du cancer est encore une combinaison de radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie à la suite d'une mastectomie partielle ou totale. Seulement 50 % à 55 % des femmes survivent au moins 5 ans à un cancer de stade 3. (Figure 7)

Si la maladie n'a pas été diagnostiquée à un des quatre stades précédents, les chances de survie sont fortement réduites. En effet, une femme atteinte d'un cancer du sein au stade 4 n'a que 15 % à 20 % des chances de survivre 5 ans, car la maladie s'est étendue au-delà du sein : au foie, au cerveau, au(x) poumon(s) ou à l'autre sein. Le traitement est palliatif, visant à réduire la souffrance et à prolonger la vie de quelques mois ou années [32]. (Figure 8)



STADE 4

Tous T, tous N, M1

Figure 7 : stades 4 du cancer du sein [32].

1.4.6. Les métastases :

De nombreuses cellules spécialisées différentes, incluant les fibroblastes, les cellules immunitaires, les cellules endothéliales et les cellules murales des vaisseaux sanguins et lymphatiques, avec la matrice extracellulaire, doivent former un microenvironnement approprié, nécessaire à la croissance tumorale ainsi qu'à la progression métastatique. La dissémination métastatique du cancer du sein se fait principalement via les néovaisseaux lymphatiques, dans ce cas les chaînes ganglionnaires sont rapidement envahies avec des localisations au niveau des ganglions axillaires, mammaires internes, sus-claviculaires et ceux de la région du cou, et un envahissement régional peut aboutir à l'atteinte de la paroi thoracique. Ceci provoque ainsi l'apparition des foyers secondaires au niveau des os, des poumons, du foie, du sein controlatéral, ou encore du cerveau [33]

1.5. Diagnostic et prise en charge thérapeutique du cancer du sein

1.5.1. Diagnostic de cancer du sein :

Le diagnostic de cancer du sein peut être suspecté dans le cadre d'un dépistage (organisé ou individuel) en l'absence de tout symptôme ou devant l'apparition d'une symptomatologie mammaire identifiée par l'examen clinique (nodule palpable, écoulement mamelonnaire unipore, maladie de Paget du mamelon). Il comporte :

- un interrogatoire.
- un examen clinique.
- une mammographie.
- une interprétation par un radiologue.
- un bilan de diagnostic immédiat (IRM, cliché complémentaire, échographie et prélèvement percutané). [34] Concernant le diagnostic, il est réalisé par soi-même :

- à l'autopalpation dite aussi l'auto-examen, fait par une palpation des deux seins avec la paume de la main en cherchant des anomalies et cela se fait chaque mois à la fin du cycle menstruel.

- des symptômes : en palpant les seins aussi, le changement de la couleur de peau, du mamelon, la taille des deux seins, et aussi s'il y a un liquide qui s'échappe du mamelon.

1.5.1.1. Examens complémentaires

1.5.1.1.1. Etude anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique permet d'établir le diagnostic de malignité à partir d'une biopsie ou d'une pièce opératoire. L'examen macroscopique, sur pièce opératoire, permet de mesurer la taille tumorale, d'étudier les berges d'exérèse et donne une orientation de diagnostic en fonction de l'aspect de la lésion. L'examen microscopique, sur biopsie ou pièce opératoire, permet de donner un type histologique et d'identifier plusieurs facteurs pronostiques (comme la différenciation et l'activité mitotique) et prédictifs (comme la recherche des récepteurs hormonaux) de la tumeur[35]. Lorsque la mammographie confirme la présence d'un nodule ou d'une anomalie, une biopsie est indiquée ; elle déterminera si la tumeur est bénigne ou maligne, et fournira ainsi les informations prescrites sur le type et le stade [27].

1.5.1.1.2. L'échographie mammaire bilatérale :

L'échographie, technique complémentaire de la mammographie dans la précision des caractéristiques tumorales, permet en plus de visualiser le creux axillaire et de détecter des ganglions lymphatiques suspects.

1.5.1.1.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire :

L'IRM mammaire est un examen de seconde intention qui permet de préciser la taille et les rapports des lésions volumineuses et de détecter les récives à un stade plus précoce. Il permet aussi d'orienter la décision de chirurgie initiale en statuant sur la présence de lésions

multifocales ou multicentriques, la présence de lésions controlatérales ou d'atteintes ganglionnaires diffuses.

1.5.1.1.4. La mammographie :

Cet examen de référence des lésions du sein, est utilisé dans le dépistage, la prise en charge initiale et la surveillance des cancers du sein.

1.5.1.1.5. L'immunohistochimie (IHC) :

L'immunohistochimie est une branche de l'histologie. Elle utilise des anticorps et une réaction enzymatique pour mettre en évidence le niveau d'expression de la protéine HER-2 à la surface des cellules tumorales. La coloration produite par la réaction s'interprète de façon semi-quantitative à l'aide d'une échelle de 0 à 3+. L'interprétation de l'IHC repose à la fois sur l'intensité et la qualité du marquage membranaire et sur le pourcentage des cellules tumorales positives; le score 3+ correspondant à une surexpression protéique [36]

1.5.1.1.6. L'antigènes carbohydrate (CA) :

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. 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 [37]. 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 [37 , 38].

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 % [37]. 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 [37, 38].

1.5.2. La prise en charge thérapeutique

1.5.2.1. Bilan d'extension

Lorsque les résultats de la biopsie et de la mammographie confirment la malignité de l'anomalie, un bilan d'extension est nécessaire, il comporte :

- une échographie abdomino-pelvienne.
- une scintigraphie osseuse.
- une échographie thoracique.
- un bilan biologique.

1.5.2.2. Traitement chirurgical

La chirurgie peut être conservatrice (tumorectomie) ou radicale (mastectomie) avec curage ganglionnaire dans la majorité des cas.

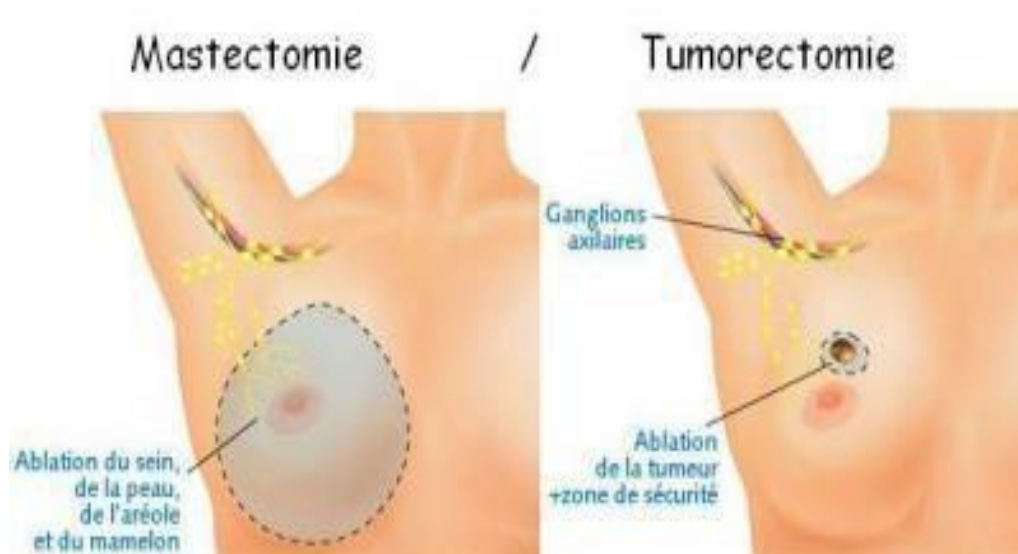


Figure 8 : Tumorectomie et Mastectomie [14].

1.5.2.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation de médicaments anticancéreux agissant sur les mécanismes de la division cellulaire. Elle est prescrite pour les carcinomes in situ en détruisant ou en empêchant les cellules cancéreuses de se multiplier. En fonction des substances utilisées, il existe différents modes d'action : certains médicaments empêchent la division cellulaire et d'autres bloquent le cycle de croissance des cellules. Ces médicaments sont administrés aux patientes par voie orale, ou par perfusion intra-veineuse [39].

1.5.2.4. Radiothérapie

La radiothérapie réduit le risque de rechute loco-régionale. Elle peut être utilisée de deux Manières :

- après la chirurgie pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles (le plus fréquent) : Radiothérapie adjuvante
- avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur : radiothérapie néo-adjuvante

1.5.2.5. Hormonothérapie

L'hormonothérapie reste un élément-clé dans l'approche thérapeutique du cancer du sein hormono-dépendant. C'est un traitement qui empêche l'action des hormones féminines (œstrogènes et progestérone) sur les cellules cancéreuses afin de ralentir ou stopper leur croissance [40]

II. MATERIEL ET METHODES

2.1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au laboratoire d'analyse de biologie médicale et anatomopathologique et dans le service de chirurgie thoracique 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 VI 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.

2.2. Type d'étude

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

2.3. Population d'étude

Elle a été constituée par l'ensemble des patientes ayant effectué au laboratoire de l'hôpital, une analyse du marqueur CA15-3 et un examen anatomopathologique durant notre période d'étude.

2.4. Critères d'inclusion

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

2.5. Critères de non inclusion

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

2.6. Taille de l'échantillon

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

2.7. Matériel

- CA 15.3. 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.
- Histologie Hotte aspirante, Automate de déshydratation, Appareil d'inclusion Microtome , Bain-marie , Plaque chauffante , Les Lames, Lamelles, Microscope
- Réactifs : Xylène, Alcool absolu, Hématoxyline de harris, Eosine aqueuse 2% , L'eau distillée, Paraffine, Eukit (milieu de montage).

2.8. 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.

2.9. 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 du mémoire, le logiciel Word 2013 a été utilisé et pour la réalisation des graphiques, le logiciel Excel 2013 a été utilisé.

III. RESULTATS

3.1. Profil socio-démographique :

3.1.1. L'âge et le sexe :

Notre série d'étude regroupe 30 patientes atteintes du cancer du sein. Elles étaient toutes de sexe féminin. L'âge de la population étudiée se situe entre 25 et 76 ans, avec une moyenne de 47,3 ans. Ces résultats sont représentés sur l'histogramme de la figure N°9 ci-dessous :

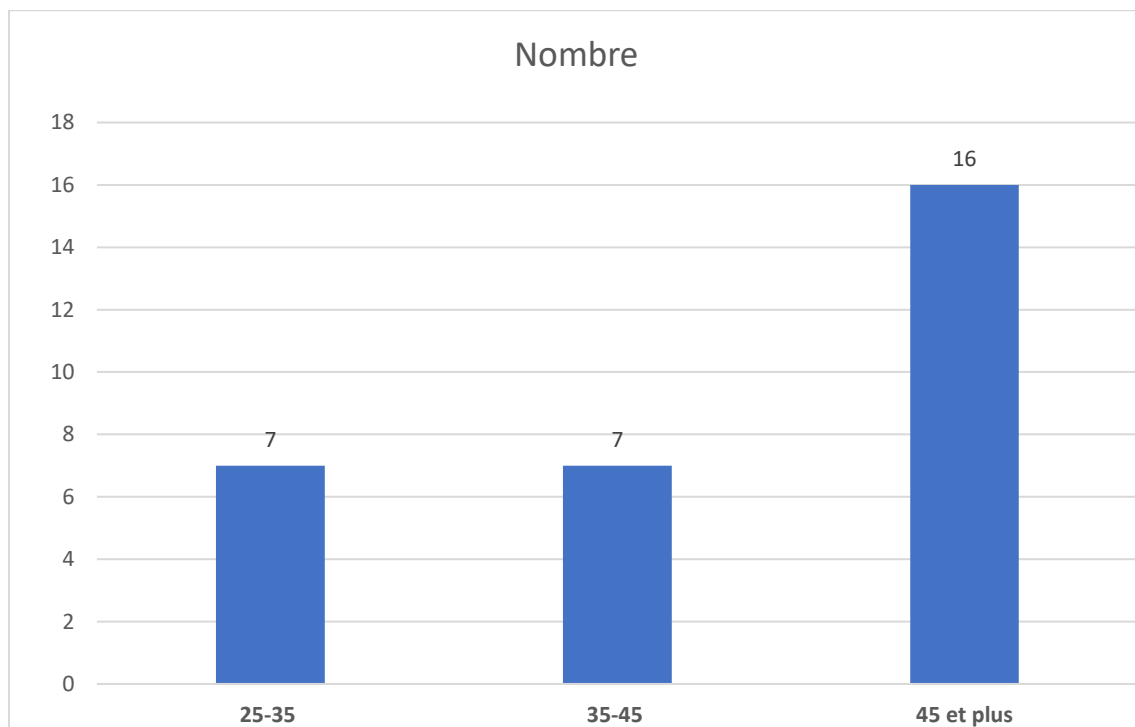


Figure 9 : Répartition des cas par tranche d'âge.

3.1.2. Statut de la procréation :

Nous avons retrouvé le cancer du sein chez 53,33% des patientes ménopausées vs 46,67% des femmes en âge de procréer.

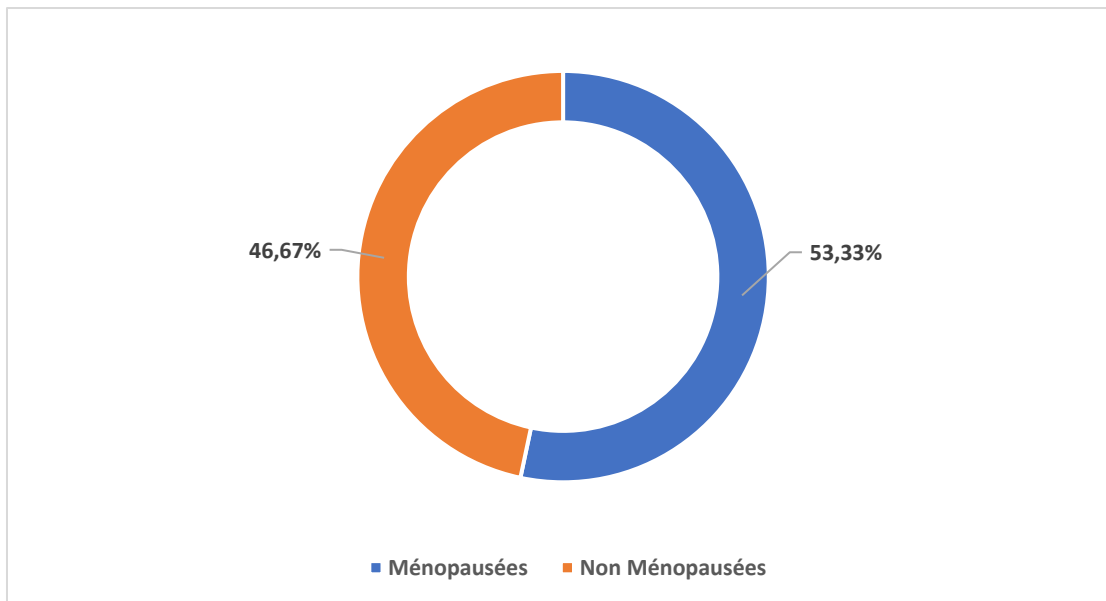


Figure 10 : répartition des malades selon le statut de la procréation

3.1.3. Antécédents familiaux de cancer du sein :

Le **taux d'**antécédents familiaux de cancer du sein était faible dans notre série avec seulement 3% des patientes.

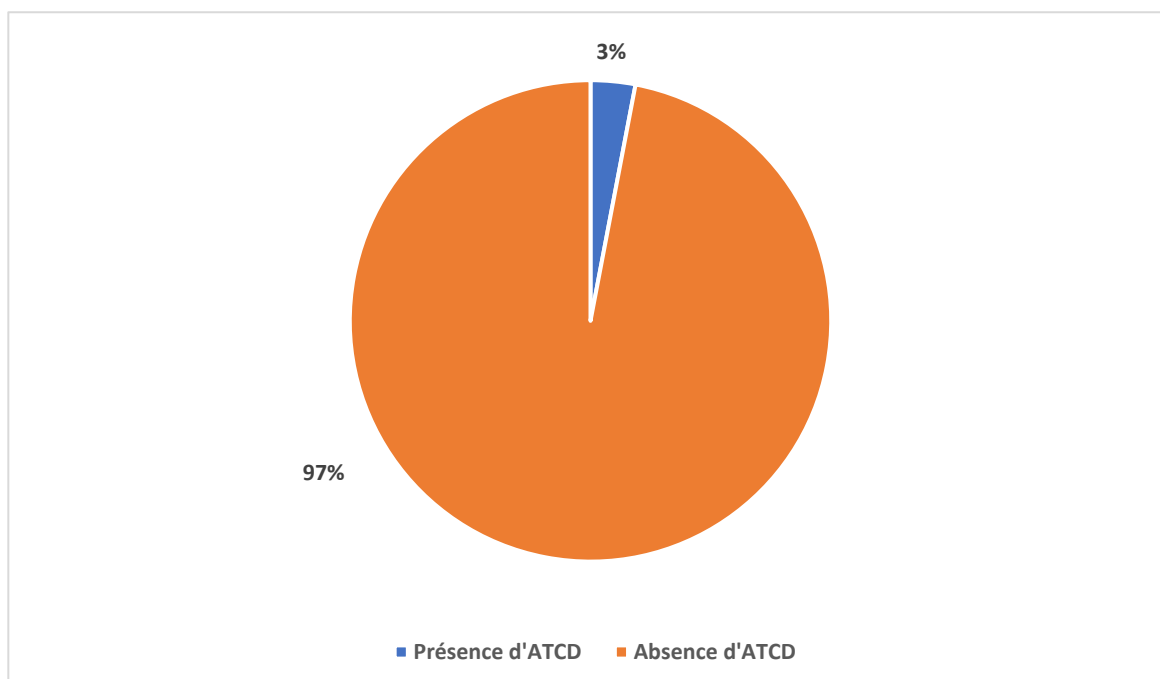


Figure 11 : répartition des malades selon les ATCD familiaux de cancer du sein

3.1.4. Antécédents personnels

Les antécédents personnels ont été représentés par le diabète et l'hypertension artérielle (HTA) dans respectivement

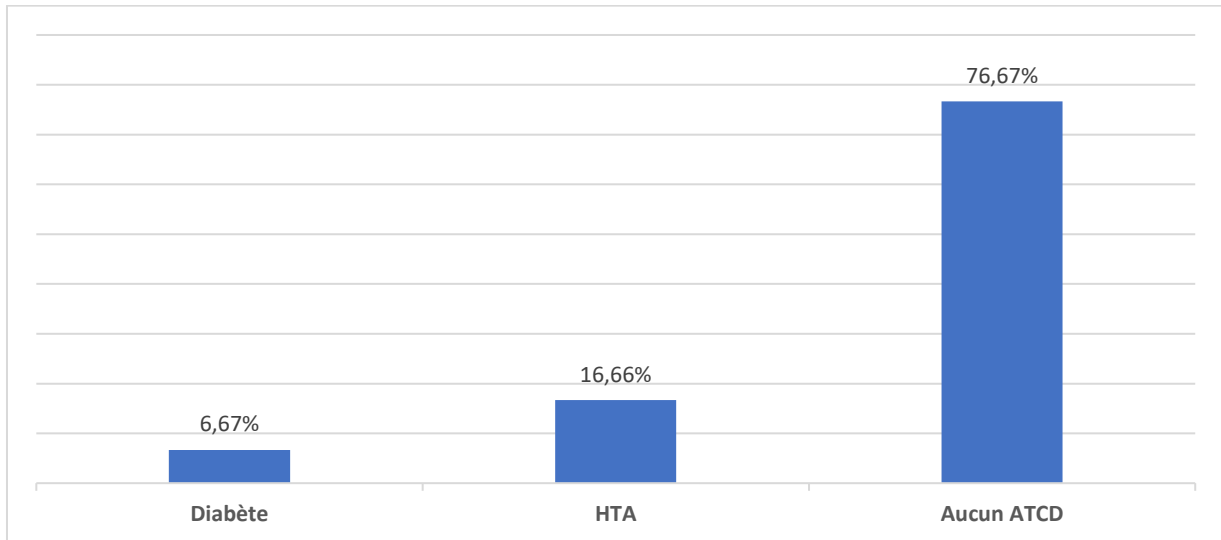


Figure 12 : Répartition des patientes selon les ATCD personnels

3.2. Caractéristiques cliniques :

3.2.1. Geste de prélèvement :

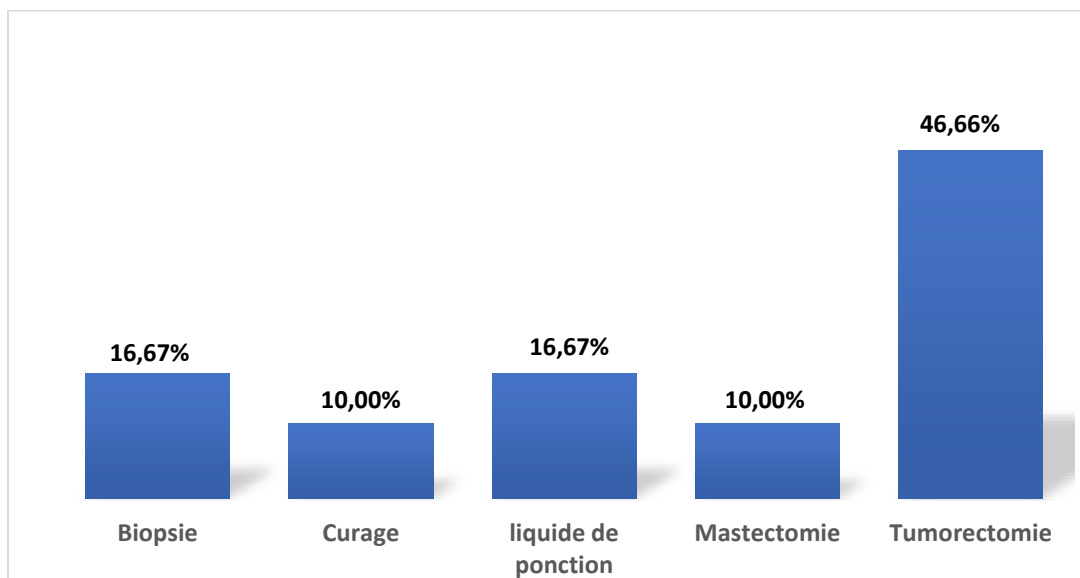


Figure 13 : répartition selon le geste de prélèvement

3.2.2. Fréquence du type histologique :

Sur le plan histologique, le carcinome canalaire infiltrant était prédominant représentant 77,66% des cas suivi par le carcinome lobulaire (16,66%) et les carcinomes in situ et métastatique avec 3,34 % chacun.

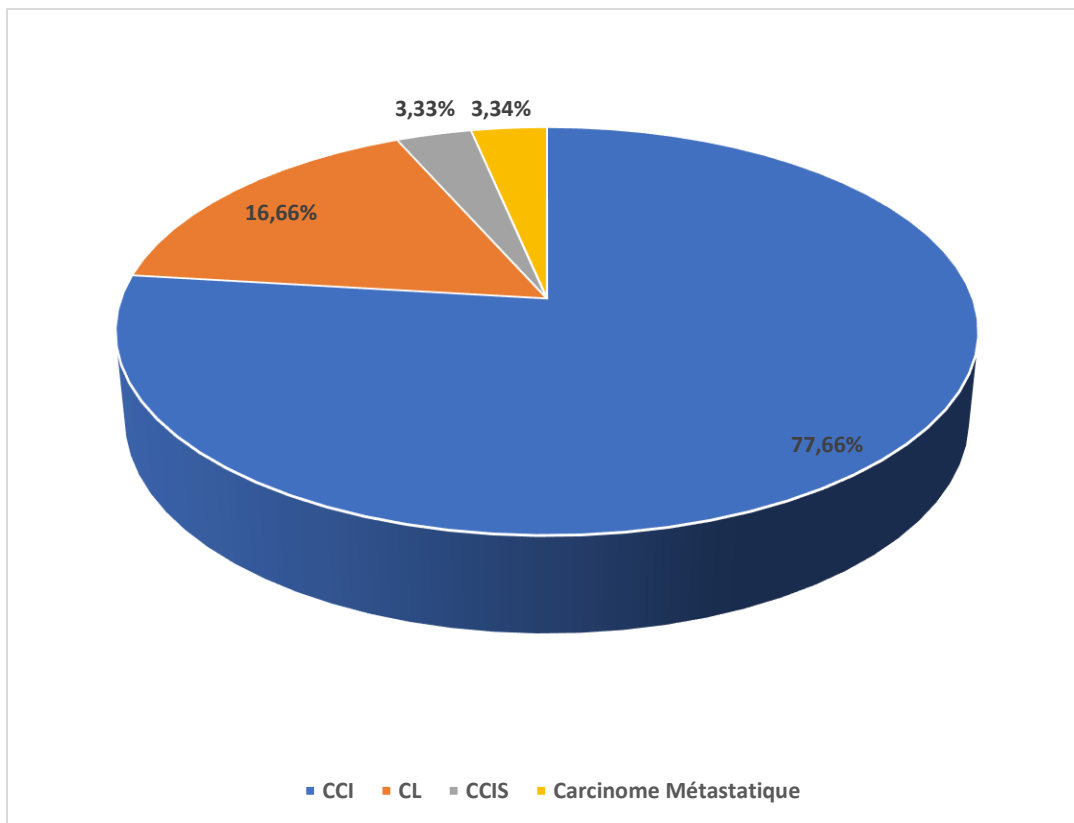


Figure 12 : Répartition des patients selon le type histologique du cancer mammaire.

3.2.3. Grades SBR :

Selon nos résultats 30,43% des cas étaient de grade III, les tumeurs de grade II étaient majoritaires avec 60,87% et les tumeurs de grades I représentaient que 8,70%.

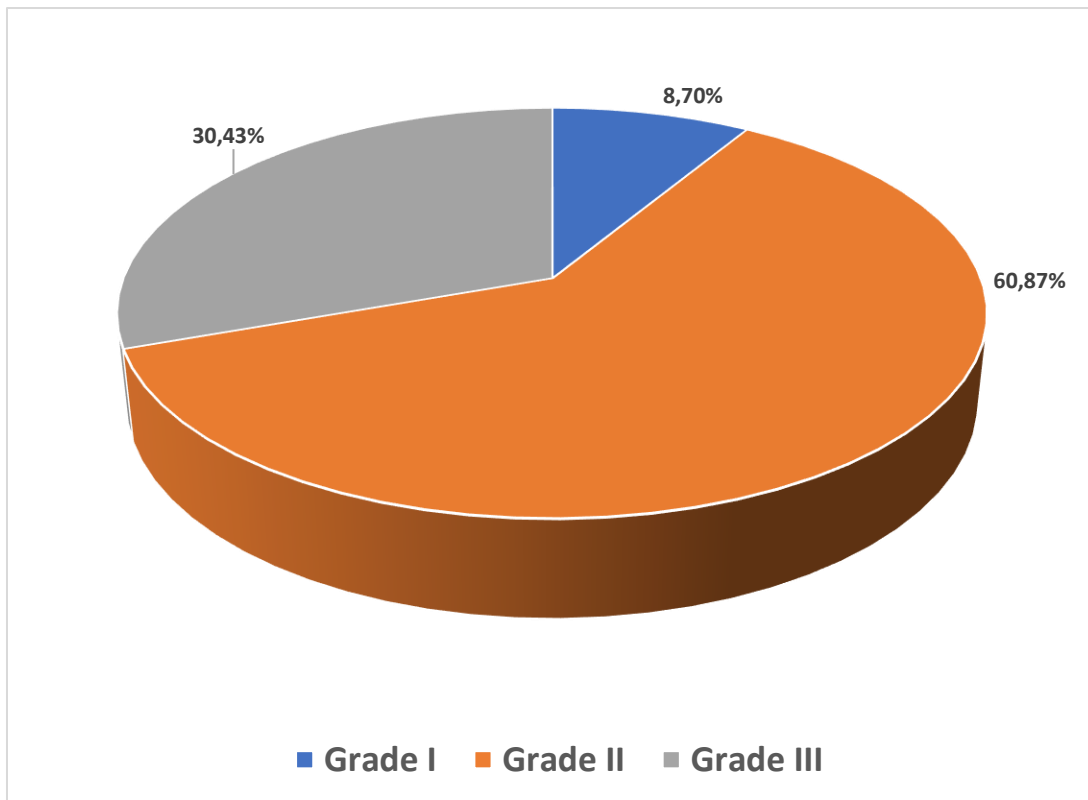


Figure 15 : Répartition selon le grade SBR

3.2.4. Localisation de la tumeur :

Pour les 30 cas étudiés, la localisation la plus fréquente est le sein gauche avec 46,67% des patientes contre 40,00% de localisation au sein droit. Cependant l'atteinte bilatérale du sein était moins représentée avec 13,33%.

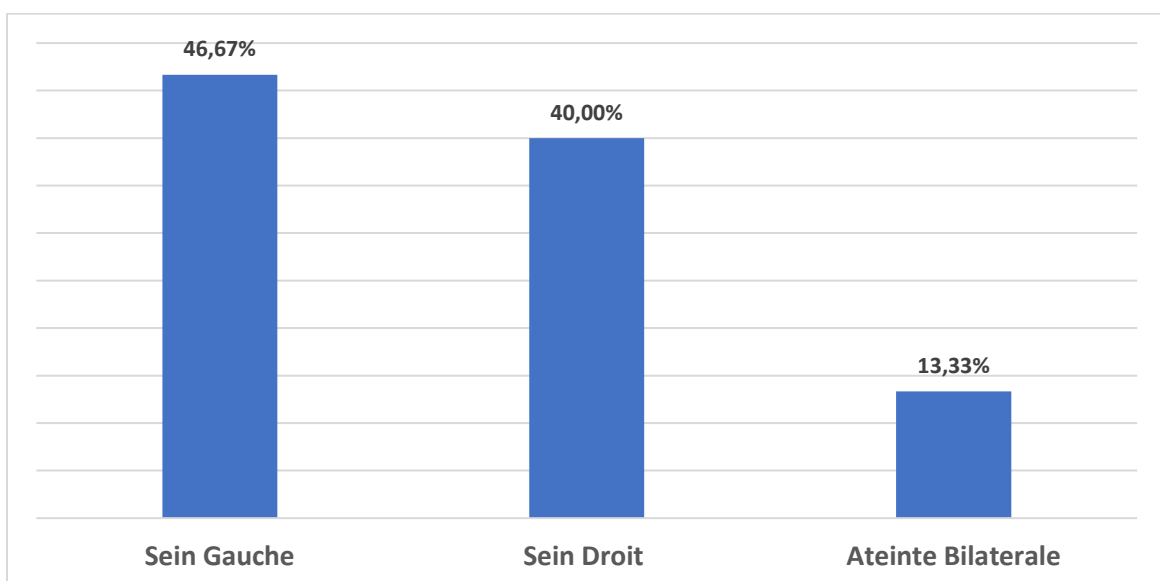


Figure 16 : répartition des malades selon la localisation de la tumeur

3.3. Marqueur biologique CA15-3

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%. Cependant ce taux était normal (inférieur à 25 UI/ml) dans 36,67% des cas.

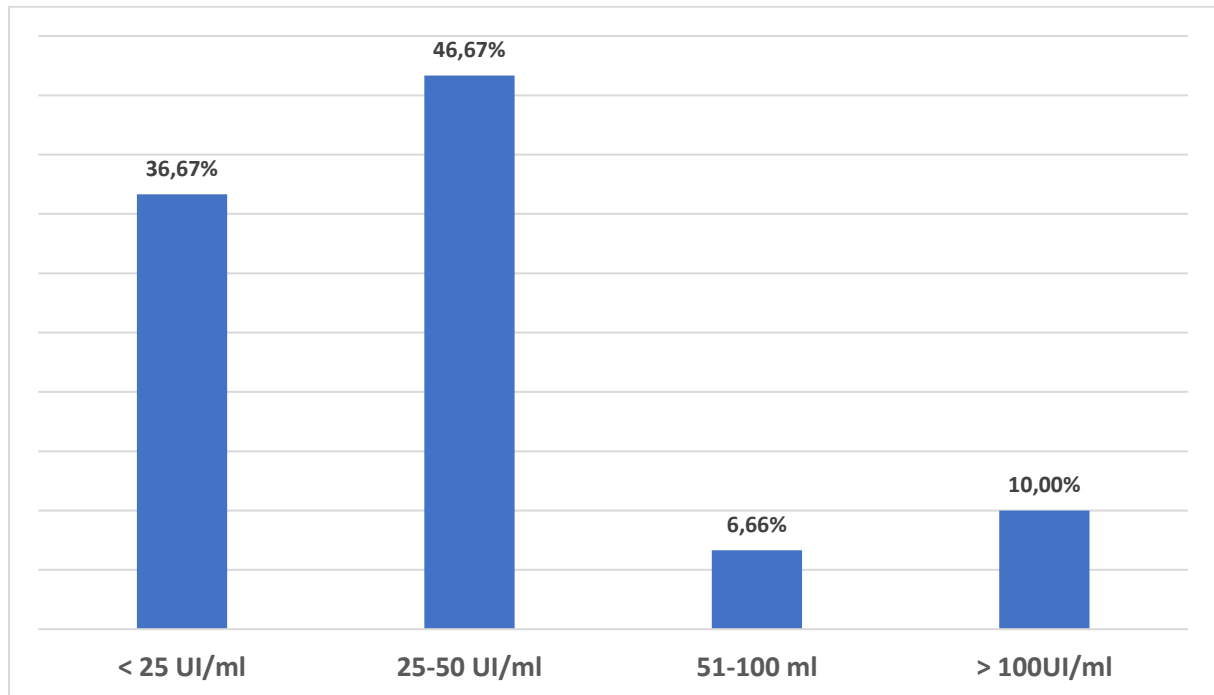


Figure17 : Taux du marqueur CA15-3 au moment du diagnostic

3.4. Variation du taux de CA15-3 selon le statut de la procréation :

Le taux de CA15-3 était significativement élevé chez les femmes en âge de procréer ($P < 0,02$)

Tableau 4 : variation du taux de CA15-3 selon le statut de 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 |

3.5. Variation du taux de CA15-3 selon le geste de prélèvement :

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

Tableau V : 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 |

3.6. Variation du taux de CA15-3 selon le grade SBR

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

Tableau VI : 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 |

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

Tableau VII : 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 |

3.8. Etude de la variation du marqueur au cours du traitement :

Au cours de notre étude, la variation du marqueur a été étudiée seulement dans 16,67% (5/30) des cas. Il s'agissait d'un seul contrôle du dosage du marqueur CA 15.3 chez les cinq patientes qui 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. Ces différentes variations sont énumérées dans la figure N°17 ci-dessous.

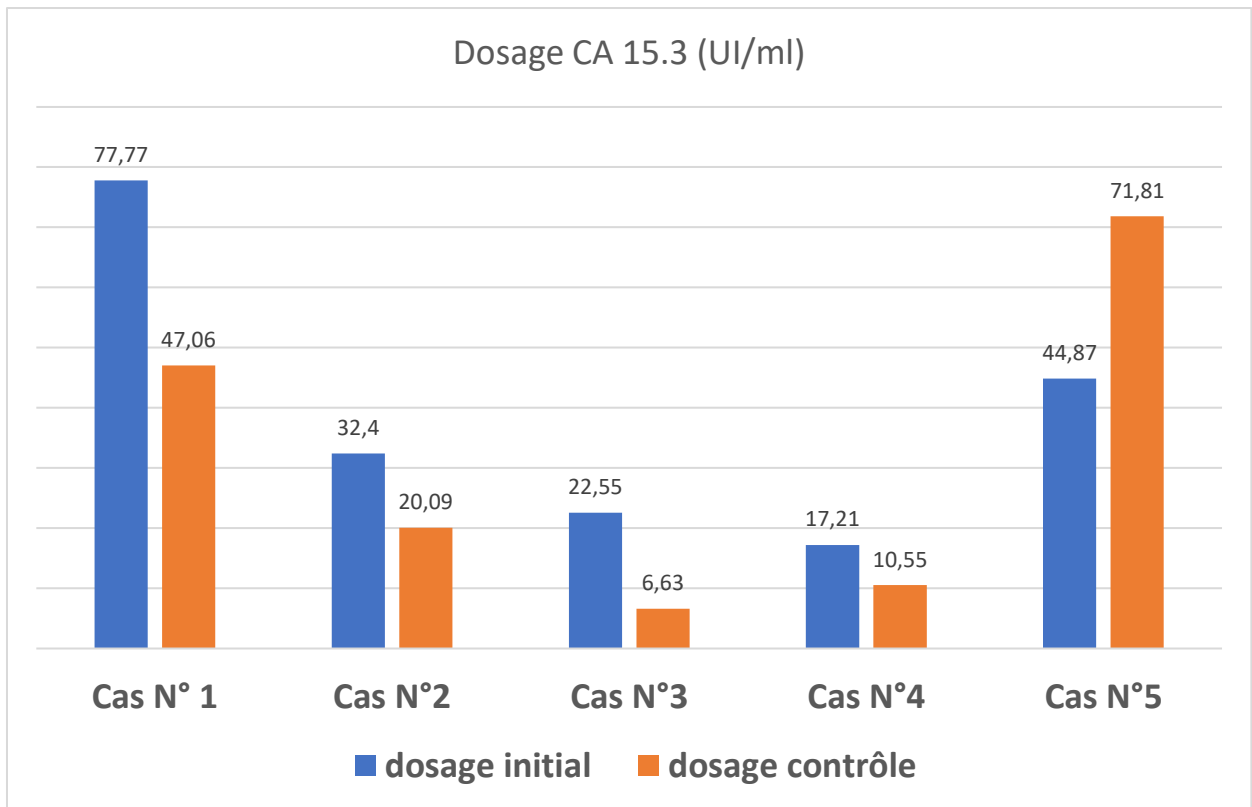


Figure 17 : variation du marqueur CA15-3 au cours du traitement

IV. DISCUSSION

4.1. Profil socio-démographique :

4.1.1 Age : au cours de notre étude l'âge moyen était 47,3 ans et la tranche

d'âge la plus touchée était celle comprise entre 45 ans et plus dans 53,33% des cas. Ce résultat corrobore avec une étude réalisée à Oran par Tahari Z et al.[2] en 2007, qui a rapporté que le cancer du sein est plus fréquent entre 45-56 ans avec 52% des cas ainsi que celle de Chelli et al.[41] en 2009 en Tunisie qui a observé un âge moyen de 48,8 ans. En 2018 en Algérie, SAYAH et col.[42] ont trouvé que la tranche d'âge la plus touchée par le Cancer du sein est celle de 45 à 55 ans avec une moyenne d'âge de 47,7ans. Ils avaient observé une légère fluctuation entre les données de la littérature et celles obtenues au cours de leur étude faisant penser à l'existence de différents facteurs de risque à savoir les habitudes alimentaires, le niveau socio-économique et les facteurs génétiques.

4.1.2. Statut de procréation : dans notre série le cancer du sein a été observé

chez les femmes ménopausées dans 53,33% des cas versus 46,67% des cas non ménopausées. Ce constat a été fait par Maalej M et al.[43] qui ont trouvé que la moitié de leurs patientes étaient ménopausées.

4.1.3. Les Antécédents : au cours de notre étude, les antécédents familiaux

de cancer du sein ont été notés chez 3 % des cas. Ce résultat corrobore avec les données de la littérature tel que rapporté par Camara et col. [44] qui ont enregistré seulement 5 à 10% d'antécédents familiaux de cancer du sein. Cependant Rouesse et al. [45] trouvent que les des antécédents familiaux surtout du côté maternel, particulièrement en période de préménopause sont considérés comme un facteur de risque très élevé.

Quant aux Antécédents personnels étudiés dans notre 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 [46].

4.2. Caractéristiques Cliniques :

4.2.1. Le type Histologique :

Le type histologique prédominant dans notre série a été le carcinome canalaire infiltrant avec 53,33% des cas. Ce constat n'est pas en marge de la littérature qui s'accorde sur la prédominance du Carcinome Canalaire Infiltrant dans l'ensemble des populations étudiées. Ainsi en Algérie Sayah et col. [42] rapportèrent une fréquence de 89,47 % des cas. En 2015 au Cameroun Jean Paul et Al.[47] ont trouvés dans une population de 3044 cas que les tumeurs épithéliales étaient infiltrantes dans 2049 cas (84,46%), avec une prédominance du carcinome canalaire infiltrant (1870 cas). Ces résultats similaires ont été observés par Nouhoum Diakité [48] au Mali avec 71,2% des cas , Hammar et col. [49], 2017 dans la population de sidi Bel Abbes avec 61%) des cas.

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) a représenté (16,66%) des cas exprimant un taux élevé par rapport aux résultats de la population Sahah [42] et celle de Jean Paulet al. .[47] avec 4,30% des cas.

4.2.2. Le Grade SBR :

Globalement la littérature rapporte une prédominance du grade SBR II suivi du grade III et du grade I. Le tableau ci-dessous représente ces différentes fréquences selon les auteurs.

Tableau 8 : répartition du Grade SBR selon les auteurs

| Auteur | Pays | Grade I | Grade II | Grade III |
|------------------|----------|---------|---------------|-----------|
| Notre étude | Mali | 8,70% | 60,87% | 30,43% |
| Jean Paul[47] | Cameroun | 14% | 66% | 20% |
| Sayahet al [42] | Algérie | 10,52% | 65,78% | 23,68% |
| Hammar K [49] | Algérie | 17% | 61% | 22% |
| Darré et al.[50] | Togo | 10, 38% | 54,67% | 34,95% |

4.2.3. Le Marqueur CA 15.3

Nous savons que les recommandations internationales s'accordent sur le fait que 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 [37].

Dans notre série 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%. Cependant ce taux était normal (inférieur à 25 UI/ml) dans 36,67% des cas. Selon Kallioniemi OP et al. [51], 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. 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. Nous avons trouvé une corrélation entre le type histologique et l'élévation du taux du marqueur CA15-3.

Nous avons observé un seul contrôle du dosage du marqueur CA 15.3 chez les cinq patientes soit 16,67%, qui 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. J.M. Riedinger [52] rapporte que le CA 15-3 ne doit pas être utilisé comme test de dépistage ou de diagnostic initial ; le taux de CA 15-3 avant tout traitement est indispensable. Une valeur initiale supérieure à 50 kU/l doit faire rechercher activement et avant toute décision thérapeutique une éventuelle dissémination. Dans le cas où le CA 15-3 est initialement élevé, sa non-normalisation constitue un index d'inefficacité

thérapeutique et un facteur puissant de mauvais pronostic. L'efficacité des marqueurs tumoraux et en particulier du CA 15-3, dans le diagnostic précoce de métastases de cancer du sein, est reconnue. Le bénéfice clinique n'est pas prouvé ; il existe une bonne corrélation entre l'évolution biologique et clinique des patientes pendant le traitement de leurs métastases ; le taux de CA 15-3 lors du diagnostic de métastase n'est pas un indicateur pronostique de réponse au traitement.

V. CONCLUSION ET RECOMMANDATION

5.1. Conclusion :

L'histopathologie est indispensable pour le diagnostic des cancers du sein. Elle apporte des informations déterminantes qui conditionnent les modalités de prise en charge thérapeutique du cancer du sein et de son suivi. Le grade histologique « Scarff Bloom et Richardson - SBR » aide à préciser la stratégie thérapeutique et à évaluer le pronostic de la maladie. Le CA 15-3 avant tout traitement est un facteur pronostique dont l'indépendance n'est toujours pas reconnue. Le bénéfice clinique n'est pas prouvé, il existe une bonne corrélation entre l'évolution biologique et clinique des patientes pendant le traitement de leurs métastases.

5.2. Recommandation :

- Aux autorités sanitaires et politiques :

Développer et renforcer le programme de MSF pour la prise en charge des tumeurs mammaires

Organiser des campagnes de dépistage du cancer du sein

Créer un centre spécialisé pour mieux conduire la lutte contre le cancer du sein au Mali.

Obtenir des subventions sur le coût des médicaments anticancéreux pour une plus grande accessibilité des patients à la chimiothérapie.

Assurer la formation des sénologues

Doter l'AL.MA.C de moyens adéquats dans ses efforts d'accompagnement des parents et victimes des cancers.

- Au personnel sanitaire :

Examiner systématiquement les seins quel que soit le motif de consultation à partir de 30ans.

Apprendre aux femmes la technique de l'autopalpation des seins et

leur expliquer l'intérêt de cette pratique.

Préciser aux femmes présentant un risque élevé de cancer du sein, les examens para cliniques de dépistage.

Demander systématiquement un examen anatomopathologique pour toute masse suspecte du sein.

Etablir un lexique des termes d'oncologie dans les langues nationales.

- Aux femmes :

Pratiquer régulièrement l'autopalpation des seins.

Consulter au moindre signe d'alerte.

Consulter régulièrement le gynécologue en cas d'antécédent personnel ou familial de cancer du sein.

Intégrer l'ALMAC en cas de découverte d'un cancer du sein.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. **OPHAM** : Ensemble contre le cancer du sein
2. **Tahari Z (2007)**. Etude histopathologique et immunohistochimique des cancers mammaires : A propos de 50 cas. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magister Option : Cancer & Environnement. Université d'Oran, 164.
3. **Harris L, F. H. (2007 Nov)**. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Oncol Pract.*, 3(6):336-339.
4. **Pichon MF, B. G. (2009)**. Comparison of fifteen immunoassays for the measurement of serum MUC-1/CA 15-3 in breast cancer patients. *Clin Chem Lab Med.*, 47(8):985-92.
5. **B. Dramé, A. K. (2018)**. Biomarqueur tumoral ca15-3 dans les cancers du sein au laboratoire de l'hôpital du Mali : A propos de 30 cas . *JRSUL.V2014*.
6. **Adriaenssens E, Vanhecke E , Saule P , Mougel A , Page A , Romon R, Nurcombe V , Le Bourhis X . and Hondermarck H. (2008)**. Nerve growth factor is a potential therapeutic target in breast cancer . *cancer Res* 68,346-51.
7. **Bastian D.**; Développement et anatomie du sein normal. In: Espie M. et GORINS A. editors. Le sein du normal au pathologique. ESKA 2001 ; 40-60.
8. **Rouvière H et Dalmas A (2002)**. Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 3. Masson, Paris
9. **Sylvain J (2004)**. Thèse sur : L'antigène Sialyl-Tn dans le cancer du sein : Etude de la Oglycosylation et de son influence sur la croissance de lignées cellulaires Sialyl-Tnpositives. Université de Lille 1.
10. **Agur, A.M.R ., Dalley A.F.** Grant's Atlas of Anatomy. 12th Ed Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2009: 864 pp.
11. **Sappey C (1885)**. Description et iconographie des vaisseaux lymphatiques. Paris. Sci. USA, 101 (48), 16801-16806

- 12. Oliveira JB, Verhaeghea JL, Butarellib M, Marchala F et Houvenaeghelb G (2006).**Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy. *Annales de chirurgie* 131 608–615
- 13. Haller Montejo M. :** Variations morphologiques et volumétriques du sein. Thèse (Pr. C. Gros), Strasbourg, 1973.
- 14. Couturaud B., Fitoussi A., Delay A., Lntierl L.** Chirurgie du cancer du sein. *Health Sciences* 2011; 24 : 2-9.
- 15. Hamladji RM.** (2006). Précis de sémiologie- Office des Publication Universitaires
- 16. Olivier-Bousquet M (2006).** Les cellules mammaires du développement normal à la transformation tumorale. *Journal de la société de Biologie*, 200 (2), 179-180.
- 17. Vandermoere F (2005).** Thèse: Protéomique fonctionnelle de la signalisation de la kinase AKT dans le cancer du sein. Université de Lille 1.
- 18. Russo J. And Russo IH.,** Development of the human breast. *Maturitas* 2004, 49:2-15.
- 19. Lamot I., Meyer E., assart-Leen AM. ; Burvenich C.** Sex and growth factors in the regulation of mammary gland proliferation, differentiation and involution steroids 69:145- 159.
- 20. Osborne C., Wilson P., Tripathy D.,** Oncogens and tumor suppressor genes in breast cancer, Potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist* 2004,9:361-377.
- 21. Musgrove EA, Sutherland RL.** Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 631-43.
- 22. Tardivon A., Malhaire C.** Cancer du sein (I). Epidémiologie, facteurs derisque, imagerie, *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris)*, 2009, vol. 34-8000-A-40

- 23. Brettes J.P., Mathelin C., Gairard B., Bellocq J.P.** Cancer du sein, Elsevier Masson 2007.
- 24. Andre Nkondjock, Parviz Ghadirian.** Facteurs de risque du cancer du sein, *MEDECINE/SCIENCES 2005 ; 21 : 175-80*
- 25. Despeyroux S, Lefevre M (2010).** Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, [en ligne] disponible sur : WWW.HAS-SANTE.FR consulté le 04/06/2018.
- 26. Dictionnaire médical.** Atlas anatomique 6^e édition, Quevauliers J, P : 151
- 27. Tavassoli FA, Davilee P.** Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, 2003
- 28.** Classification AJCC, 7^{ème} édition, 2009 des mélanomes cutanés
- 29. Osborne C., Wilson P., Tripathy D.,** Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer, Potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist* 2004,9:361-377.
- 30. Hanahan D. And Wnberg RA.;** The hallmarks of cancer . *Cell* 2000, 100:57-70.
- 31. Trosko JE.,** The role of stem cells and gap junctions as targets for cancer chemo-prevention and chemotherapy. *Biomedpharmacother.* 2005, 59(suppl2):326-331.
- 32. Jhs Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al.** Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J ClinOncol* 2003 ; 20 : 3628-36.
- 33. Iwatsuki, et al. 2010). Iwatsuki, M. et al.** Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci*2010; 101: 2939- 2930.

- 34. Houdebine,S., Doutriaux, I., Geffroy, D., et al . dépistage cancer du sein. Médecine nucléaire2010 ;38(5) :283-292.**
- 35. Balu-Maestro, C, Chapellier C, Carrier P, et al.** Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et metastatique du cancer du sein. J Radiol2005;86:1649-57.
- 36. Hanna W, O'Malley F, Barnes P, Berendt R, Gaboury L, Magliocco T (2007).** Lignes directrices consensuelles canadiennes pour l'évaluation du statut HER2/neu dans le cancer du sein. Brochure de renseignements techniques. Toronto, ON.
- 37. ANAES.** Le cancer du sein. Recommandations pour la pratique clinique, 1998
- 38. 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
- 39. Arnaud A., Brossard A.M.,Charra C and al .** Les traitements du cancer du sein, Institut National du Cancer 2013 ; 7 : 23-35.
- 40. Rubino D, Driggers P, Arbit D, et al.** Characterization of Brx, a novel Dbl family member that modulates estrogen receptor action. Oncogene 1998; 16: 2513-26
- 41. Chelli A, Gueddana N, Chennoufi M** Prise en charge des cancers du sein issus du programmammographique du gouvernorant de l'ariana en Tunisie. La Tunisie Médicale. 07;(2009):471-474.
- 42. SAYAH A, SEBIAT S.** Etude Histo-pathologique et immunohistochimique du cancer du sein ? Mémoire, 2018.

- 43. 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
- 44. 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
- 45. Rouesse J, Contesson G.** Le cancer du sein. Paris ; Herman, édition 1985
- 46. Dépistage du cancer du sein en France.** Identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage Volet 1
- 47. Jean Paul N. E, Henri E., Valère M. K, Godefroy S., Jean Daniel S.E, Albert S. M., Jean Louis O. E :** Cancer du sein au Cameroun, profil histo-épidémiologique: à propos de 3044 cas
- 48. 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 .
- 49. Hammar K.** l'implication de l'immunohistochimie au pronostic des tumeurs mammaire et à la prise en charge thérapeutique. Mémoire de magister en biologie de la cellule normale et pathologique. Université de Djillali Liabes, 2007.
- 50. Darré T, Amegbor K, Sonhayé L, Kouyate M, Aboubarak A, N'Timo B, et al.** Profil histo-épidémiologique des cancers du sein: à propos de 450 cas observés au CHU de Lomé Médecine Afr Noire. 2013 ;60(2):53-8
- 51. 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

52. J.-M. Riedinger. Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ?

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DIARRA

Prénoms : SIAKA

Titre : Etude du marqueur tumoral CA 15-3 dans la prise en charge du cancer du sein à l'hôpital du Mali

Année universitaire : 2020-2021

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, d'Odontostomatologie (FMOS) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako.

E-mail : siakamaria@yahoo.fr

Secteur d'intérêt : Obstétrique

Résumé de mémoire :

Introduction : Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme, dans les pays développés comme dans les pays en développement. L'histopathologie est indispensable pour le diagnostic des cancers du sein. Le CA 15-3 est le marqueur tumoral le plus utilisé au cours de la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein. **Objectif** : Etudier le profil du marqueur Tumoral CA 15.3 du cancer du sein à l'Hôpital du Mali. **Patientes et Méthodologie** : Nous avons mené une étude rétrospective de janvier 2017 à octobre 2017. Le test statistique utilisé était le test de kruskal Wallis. **Résultats** : Nous avons regroupé 30 patientes atteintes du cancer du sein. L'âge de la population étudié se situe entre 25 et 76 ans, avec une moyenne de 47,3 ans. Plus de la moitié des patientes étaient ménopausées (53,33%). Les ATCD personnels ont été représentés par le diabète et l'hypertension artérielle (HTA) dans respectivement 6,7% et 16,7% des cas. Sur le plan histologique, le carcinome canalaire infiltrant était prédominant représentant 77,66%. Les tumeurs de grade II étaient prédominantes avec 60,87%.

La localisation la plus fréquente était le sein gauche avec 46,67% et l'atteinte était bilatérale dans 13,33% des cas. La sensibilité du marqueur CA 15.3 était de 63,33% soit 19/30 cas. Le grade SBR ne semble pas être significativement lié à l'élévation du taux du marqueur CA15-3 ($P < 0,91$). Il semble qu'il existe une corrélation entre l'élévation du taux de CA15-3 et le type histologique ($P < 0,01$).

Conclusion : Le CA 15-3 avant le traitement est un facteur pronostique dont l'indépendance n'est toujours pas reconnue.

Mots clés : Cancer du sein, Marqueur CA 15-3, Histologie