

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN
FACULTE DE MEDECINE DE TLEMCEN
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE

DOSAGE DU CA15.3 DANS LE TRAITEMENT DU CANCER
DU SEIN

Noms des participants :

Hachemaoui Asma

Hadbi Sihem

Ghomari Mohammed

Kazi Aouel Selma

Hamoum Nadjib

Ghafour Mohammed Amine

Gaouar Chokri

Encadré par : Mr. Sidi Mohammed MEGHELLI

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011.2012

Remerciements :

Nous tenons, nous étudiants de 5ème année de pharmacie à exprimer notre plus grande gratitude à Dr.Meghelli Sidi Mohammed responsable de l'unité d'explorations in-vitro du service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen qui nous a encadré et aidé durant toute la période de réalisation de ce mémoire.

Nous remercions aussi le Dr.Betterki Sihem et le Dr.Benariba Housseem pour l'aide et la documentation qu'ils nous ont fournies ainsi que leurs multiples explications

Un grand merci à toute l'équipe du service de médecine nucléaire du CHUT ; médecins résidents, biologistes et infirmiers pour leur bon accueil et leurs confiance pendant nos deux mois d'internat au sein du service.

Liste des abreviations

A

- ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
- AcM : Anticorps Monoclonaux
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- AFP : Alpha-Fœtoprotéine
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- ASCO: American Society of Clinical Oncology

B

- BRCA1: Breast Cancer 1
- BRCA2: Breast Cancer 2

C

- CA15-3 : Carbohydate Antigen 15-3
- CCIS : Carcinome Canalaire In Situ
- CD20 : Cluster de Différentiation20
- CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ
- CPMA : Centre de Pierre et Marie curie Alger
- Cr : Chrome

D

- 115 D8: Carcinoma Marker

E

- ECLIA : Electrochimiluminescence
- EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique

F

- FDG : Fluorodésoxyglucose
- Fe : Fer
- FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

G

- Ga: Gallium

H

- HER2: Human Epidermal Receptor 2

I

- I : Iode
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- IRMA : Radio immunométrie
- IV: Intraveineuse

K

- kBq : kilobecquerel
- KDa: kilodalton
- KeV: kiloelectron volt

M

- MBq : Millibecquerel
- MCF-7: Michigan Cancer Foundation - 7
- MRP : Medicaments Radiopharmaceutiques
- MUC-1: Mucin 1, Cell Surface Associated
- μ Ci : Microcurie

N

- Na: Sodium
- NaI : Iodure de sodium
- N.C.C.L.S: *National Committee for Clinical Laboratory Standards*

O

- OSHA: Occupational Safety and Health Administration

P

- PCR: Polymerase Chain Reaction
- PEM: Polymorphic Epithelial Mucin
- PM : Photomultiplicateur
- PSA: Prostate-Specific Antigen

R

- RB: Rubidium
- RIA: Radioimmunoassay
- ROC: Receiver operating characteristic

S

- SOR : Standards, Options, Recommendations

T

- Tc : Technecium
- TEP : Tomographie à Emission de Positons
- THS : Traitement Hormonal Substitutif
- Tl :Thallium

Liste des figures

- *Figure 1* : coupe d'un sein
- *Figure 2* : cancer canalaire in situ et infiltrant
- *Figure 3* : Dosage d'un antigène par méthode sandwich
- *Figure 4* : matériel requis non fourni

Plan du mémoire

Chapitre I : cancer du sein

Introduction

1. Les statistiques alarmantes du cancer du sein	
1.1 Le cancer du sein dans le monde	11
1.2 Le cancer du sein en Algérie	11
1.3 Le cancer du sein à Tlemcen	12
2. Facteurs de risque du cancer du sein	12
2.1 Facteurs hormonaux endogènes	12
2.1.1 Age précoce des premières menstruations	
2.1.2 Ménopause tardive	
2.2 Facteurs hormonaux exogènes	13
2.2.1 Contraceptifs oraux	
2.2.2 Traitements hormonaux de la ménopause ou Traitement hormonal substitutif (THS)	
2.3 Facteurs liés à la reproduction	14
2.3.1 Multiparité et âge précoce à la première maternité	
2.3.2 Allaitement	
2.4 Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires	15
2.4.1 Antécédents familiaux et mutations génétiques	
2.4.2 Radiations ionisantes	
2.4.3 Age	
2.4.4 Maladies bénignes du sein	
2.4.5 Densité mammographique	
2.5 Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition	16
2.5.1 Obésité et prise de poids	
2.5.2 Activité physique	
2.5.3 Alcool	
2.5.4 Taille	
3. Différents types du cancer du sein	17
3.1 Rappel anatom-physiologique	17
3.2 Les types	18
3.2.1 Les adénocarcinomes in situ	
3.2.2 Les adénocarcinomes infiltrants	

4. Dépistage du cancer du sein	21
4.1 Une mammographie	21
4.2 L'échographie mammaire	21
4.3 Une aspiration ou ponction cytologique	21
4.4 Une biopsie	22
5. Le diagnostic	22
5.1 Interrogatoire de la patiente	22
5.2 Examen physique approfondie	23
6. Traitements du cancer du sein	24
6.1 La chirurgie	24
6.2 La radiothérapie	25
6.3 La chimiothérapie	26
6.4 L'hormonothérapie	27
6.5 Les thérapies ciblées	27
6.5.1 Les anticorps monoclonaux	
6.5.2 Les Inhibiteurs de tyrosine kinases	
7. Prévention	28

Chapitre II : Médecine nucléaire

Introduction

1. Evolution progressive des techniques	34
2. Rôle et applications de la médecine nucléaire	38
2.1. In vivo	38
2.2. In vitro	39
2.3. En thérapie	39
3. Techniques	41
3.1. Le diagnostic in vitro	41
3.2. Le diagnostic in vivo	41
4. la radio-pharmacie	44
4.1. Le rôle du radiopharmacien	45
Conclusion	

Chapitre III : Dosage du CA15.3

1. Les marqueurs tumoraux (généralité)	49
1.2 Historique des marqueurs tumoraux	49
1.3 Définition	49
1.3 L'intérêt d'un marqueur tumoral	50
1.4 Présence des marqueurs tumoraux en dehors d'un cancer	50
1.5 Critères du marqueur tumoral idéal	51
2. CA15-3	52
2.1 Structure	52
2.2 Rôle	52
2.3 Les variations Ca15.3	53
2.3.1 Les variations physiologiques du Ca 15.3 sont très rares	
2.3.2 Elévation non spécifique du Ca 15.3	
2.3.3 Augmentation tumorale du CA 15-3 dans les cancers non mammaires	
2.3.4 Augmentation tumorale du CA 15-3 dans les cancers mammaires	
2.3.5 Résultats cliniques dans le cancer du sein	
2.3.6 Bilan initial	
3. Méthodes de dosage	56
3.1 Avertissement	56
3.2 Méthode radioimmunométrique IRMA	56
3.2.1 Principes de la procédure	
3.2.2 Matériel requis mais non fourni	
3.2.3 Matériel fourni	
3.2.4 Réactifs contenant de l'iode 125	
3.2.5 Avantages	
3.2.6 Inconvénients	
3.3 Méthode ECL : électro chimiluminescence	60
3.3.1 Domaine d'utilisation	
3.3.2 Réactifs - Contenu du coffret et concentration	
3.3.3 Précautions d'emploi et mises en garde	
3.3.4 Prélèvement et préparation des échantillons	
3.3.5 Mode opératoire	

4. Intérêt du CA15.3	69
4.1 Valeur de référence	69
4.2 Performances cliniques du marqueur dans des suivis de patientes	69
4.3 Données des recommandations nationales et internationales	70
4.4 Dépistage	70
4.5 Diagnostic	70
4.6 CA 15-3 et suivi thérapeutique	71
4.7 CA15.3 et Récidive	72

CONCLUSION	74
------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Initiative canadienne sur le cancer du sein. Rapport sommaire : examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement.
- [2] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.
- [3] Expert report. *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.
- [4] Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Publ Health Nutr* 2004; 7: 187-200.
- [5] International Agency for Research on Cancer. Overweight and lack of exercise linked to increased cancer risk.
- [6] IARC Handbooks of cancer prevention, vol. 6. *Weight control and physical activity*. Lyon : IARC Press, 2002.
- [7] Guide pratique mammaire 2004.
- [8] Organisation mondiale de la santé. (Classification internationale des tumeurs. Tumeurs du sein. 1ere édition, Genève 1981).
- [9] Cancers du sein in : cancers gynécologiques et mammaires. Encyclopédie des cancers. ED. Flammarion médecine –Sciences 1986 ; 251-419
- [10] Elwatan : le 04.04.2009
- [11] La tribune : le 25.01.2011
- [12] Equipe des epidimiologistes au CHU Telmcen
- [13] Référentiel ONCOPACA et Corse : Version définitive juillet 2008Version
- [14] TRAITEMENT MEDICAL DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE 2007
- [15] cancer du sein par Dr LUC Bodin page 4, 5,6
- [16] Anatomie et physiologie du sein Hélène Beaufils Bertrand
- [17] Society of Nuclear Medicine, "The Benefits of Nuclear Medicine," 1995.
- [18] R. de Swiniarski – Bulletin de la SFP 132, décembre 2001 et Bulletin de la B. Mazoyer – Bulletin de la SFP 87, 1987
- [19] Centre de santé et de service sociaux de Saint Jérôme
- [20] Département de médecine nucléaire
- [21] médecine nucléaire par Richard Zimmerman page 30, 31,32

[22] Le cancer du sein , Comprendre pour mieux faire face *Jacques Rouëssé, Nasrine Callet, Emmanuelle Fourme*

[23] cahier de bioforma 32 la marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides par Adrien BEDOSSA

[24] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé Version du 09/07/07

[25] Hilkens J. et al. Monoclonal antibodies against human milkfat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumors. *Int J Cancer* 1984; 34:197–206.

[26] Kufe D, et al. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumor. *Hybridoma* 3 1984 ;(3): 223–232.

[27] Sekine H et al. Purification and characterization of a high molecular weight glycoprotein detectable in human milk and breast carcinomas. *J Immunology* 1985; 135(5):3610–3615.

[28] Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. List of Analytes Preanalytical Variables. Broschüre in: *Samples: From the Patient to the Laboratory*. GIT-Verlag, Darmstadt 1996; 8. ISBN 3-928865- 22-6:8–9

[29] Documentation de Roche

[30] *Biochem* 1988;26:783–790. US Patent von NIH (National Institute of health)

[31] 28es journées de la SFSPM, Lille, novembre 2006 par F. Dalenc

[32] Cancer du sein. Du CA15-3 à la tomographie à émission de positons Docteur Roland AMIR Centre Médical Bonsecours Service de Médecine Nucléaire.

Chapitre I
Cancer du sein

Introduction

L'organisme est constitué de différents types de cellules se divisant à l'identique au fur et à mesure des besoins.

La durée de vie étant limitée, ce renouvellement est nécessaire. Lorsqu'il dérape ou que des effets toxiques conduisent à des aberrations cellulaires, l'organisme intervient en les détruisant. Toutefois, il arrive que certaines trouvent un terrain plus favorable et forment un nouveau tissu, une tumeur. Bénéfique, elle se propage pas, ne menace pas la vie de l'individu et est extraite facilement sans risque de récurrence. Maligne elle envahit les tissus sains au point d'empêcher leur fonctionnement, voire de les détruire.

Ce cancer est composé de cellules anormales qui se divisent de façon désordonnée. La maladie se propage lorsqu'elles empruntent la voie lymphatique pour se réimplanter à distance, envahit d'autres organes ou tissus, et de proche en proche, se généralise et donne des métastases.

Le cancer du sein étant l'un des plus ravageurs de ces dernières années, il fera l'objet de notre mémoire.

Notre travail consistera à avoir une approche généralisée de la maladie, quelques chiffres de sa propagation, facteurs de risques, les symptômes, son diagnostic et dépistage, prévention, et le traitement on abordera aussi le domaine de la médecine nucléaire vu qu'il est pris en charge le dosage du marqueur qui est utilisé dans le suivi thérapeutique de la maladie le CA15.3.

1. Les statistiques alarmantes du cancer du sein

1.1 Le cancer du sein dans le monde

Toutes les femmes sont concernées par le cancer du sein.

Une femme sur 8 est actuellement touchée par le cancer du sein et ce chiffre pourrait grimper à une sur 7 d'ici vingt ans.

Le cancer du sein se développe dans les trois quart des cas chez les femmes de plus de 50 ans.

Il est la principale cause de mortalité chez la femme entre 35 et 65 ans.

Une femme meurt d'un cancer du sein toutes les 53 minutes.

Chaque année dans le monde, un million de cancers du sein sont découverts et 400 000 femmes en meurent.

1.2- Le cancer du sein en Algérie

Chaque année, l'Algérie enregistre 7 000 nouveaux cas de cancer du sein. Selon de nombreux oncologues, cette statistique ne reflète nullement la réelle prévalence de la maladie.

La fréquence serait plutôt de 50 nouveaux cas pour 100 000 habitants, ce qui donnerait environ 15 000 cancers du sein diagnostiqués annuellement.

Au-delà des chiffres, ce sont les retards accusés dans l'établissement du diagnostic, qui conduisent au drame.

Il est avéré que 50% des femmes algériennes chez qui un cancer de sein est dépisté, sont déjà à un stade avancé.

Il devient alors difficile de pronostiquer la guérison, malgré les différentes possibilités thérapeutiques mises en œuvre.

Environ 3 500 femmes décèdent annuellement des suites de leur cancer, découvert au stade de la métastase.[10] [11]

1.3-Le cancer du sein a Tlemcen

Dans une rencontre scientifique organisée à la maison de la culture de Tlemcen, les spécialistes, ont présenté des statistiques inquiétantes.

« Le cancer du sein ne touche plus uniquement les femmes de 40 ans et plus, mais aussi les pubères de 16 ans et plus à Tlemcen ». Les chiffres sont là : Le CHU Damerdji Tedjini reçoit chaque semaine une moyenne de quatre cas. « En 2008, il a été dépisté 192 cas ». Deux années plus tôt, 150 femmes avaient été déclarées cancéreuses, ce qui montre clairement que cette maladie va en augmentant. ^[12]

2. Facteurs de risque du cancer du sein

La majorité des cas de cancer du sein surviennent sans aucun risque apparent connu. Néanmoins il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie.

Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence ces facteurs génétiques, environnementaux, et nutritionnels.

Les principaux facteurs qui augmentent le risque du cancer du sein sont :

2.1- Facteurs hormonaux endogènes

2.1.1-Age précoce des premières menstruations

Les femmes qui ont leur premier cycle menstruel à un jeune âge (avant l'âge de 12 ans) présentent un plus grand risque de développer le cancer du sein que les autres, car leur corps est exposé à des niveaux plus élevés d'œstrogène au cours de leur vie. Lorsque l'œstrogène est libéré pendant une longue période, le risque que les cellules du sein se transforment en cellules cancéreuses augmente.

2.1.2-Ménopause tardive

Les femmes qui sont ménopausées à un âge plus avancé que la moyenne (après 50 ans) présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. L'arrivée tardive de la ménopause expose le corps d'une femme à des quantités plus élevées d'œstrogène au long de sa vie, ce qui peut causer la transformation des cellules du sein en cellules cancéreuses.

2.2- Facteurs hormonaux exogènes

2.2.1-Contraceptifs oraux

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste. Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées. Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important.

2.2.2-Traitements hormonaux de la ménopause ou Traitement hormonal substitutif (THS) :

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulante. Ces hormones post-ménopausiques sont des médicaments qui aident à soulager les symptômes de la ménopause, comme les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale. Celles qu'on prescrit dans la majorité des cas sont l'œstrogène et la progestérone, que le corps cesse de préparer en grande quantité après la ménopause.

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. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Ceci est dû au fait que ces hormones post-ménopausiques accroissent le niveau de l'œstrogène dans le corps d'une femme. Lorsque les niveaux d'œstrogène sont élevés après la ménopause, ils sont susceptibles de causer la transformation des cellules du sein en cellules cancéreuses.

2.3 -Facteurs lies à la reproduction

2.3.1 -Multiparité et âge précoce a la première maternité

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué par rapport aux femmes nullipares. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements (Les femmes qui ont moins de 2 enfants ont un plus haut risque de cancer du sein que la moyenne). L'une des raisons serait que la grossesse change le tissu du sein de manière permanente, ce qui le protège du cancer. Plus ce changement ne se produit tard après les premières règles de la femme, plus les cellules du sein ont du temps pour devenir cancéreuses. D'autre part quand une femme n'a pas beaucoup de grossesses, le tissu du sein change très peu, et elle est moins protégée.

2.3.2 -Allaitement

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui allaitent pendant au moins une année présentent un risque plus faible de cancer du sein que les autres, car l'allaitement peut apporter des changements dans les hormones et dans le tissu du sein qui favorisent la protection des cellules contre le cancer.

Cet effet protecteur serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation.

D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein.

2.4-Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

2.4.1 -Antécédents familiaux et mutations génétiques

Les femmes dont la mère ou une sœur sont atteintes d'un cancer du sein présentent un plus grand risque que la moyenne de développer la maladie, particulièrement si elles ont été diagnostiquées à un âge précoce (avant 50 ans). Le risque augmente si une femme a plusieurs proches atteints de la maladie, car certains cancers du sein sont liés à des mutations dans la structure génétique (ADN) des cellules du corps, qui sont susceptibles de se transmettre de génération en génération. Deux gènes, *BRCA1* et *BRCA2*, semblent les plus impliqués.

Les antécédents personnels : si vous avez eu un cancer du sein, vous avez plus de risque de développer un cancer sur le second sein.

2.4.2 -Radiations ionisantes

Le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations. Les femmes qui ont été exposées à de fortes doses de radiation courent un plus grand risque de développer le cancer du sein dans les années ultérieures, surtout si elles y ont été exposées à un jeune âge (moins de 30 ans en raison, d'une part, de la susceptibilité glandulaire, et d'autre part, de la plus grande quantité de radiation nécessaire pour imager leurs seins qui sont habituellement très denses à cet âge).

Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants.

Cependant, ces irradiations à doses élevées sont très rares. Et il est important de reconnaître que les rayons X et les mammographies n'utilisent que des irradiations à faible dose, et n'augmentent pas nécessairement le risque de cancer. À noter que les rayons Ultra-violet ne provoquent pas le cancer du sein car ils sont totalement absorbés par la peau.

2.4.3 -Age

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein).

2.4.4 -Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives qui incluent kyste, fibroadénome, mastite, adénose, ectasie canalaire et fibrose ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois.

2.4.5 -Densité mammographique

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires.

2.5 -Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

2.5.1- Obésité et prise de poids

Les femmes qui maintiennent un poids normal ont un risque plus faible de développer le cancer du sein, particulièrement si elles sont ménopausées, car le tissu adipeux a une incidence sur les niveaux d'hormones dans le corps. Un taux de tissu adipeux trop élevé peut faire accroître les niveaux d'hormones dans le sang, et ainsi augmenter le risque de développer un cancer.

2.5.2 -Activité physique

Les personnes qui font de l'activité physique pendant au moins 30 minutes par jour ont un moindre risque de développer le cancer du sein, en particulier chez les femmes ménopausées, ce qui s'expliquerait par le fait que l'activité physique influence les niveaux d'hormones et d'autres facteurs de croissance dans le corps. Faire de l'activité physique est aussi un des meilleurs moyens de maintenir un poids normal.

2.5.3 -Alcool

Une consommation modérée d'alcool augmente le risque du cancer du sein après la ménopause. L'alcool est susceptible d'élever le niveau de certaines hormones à l'intérieur du corps. Lorsque ces niveaux sont élevés après la ménopause, les cellules du sein risquent de devenir cancéreuses.

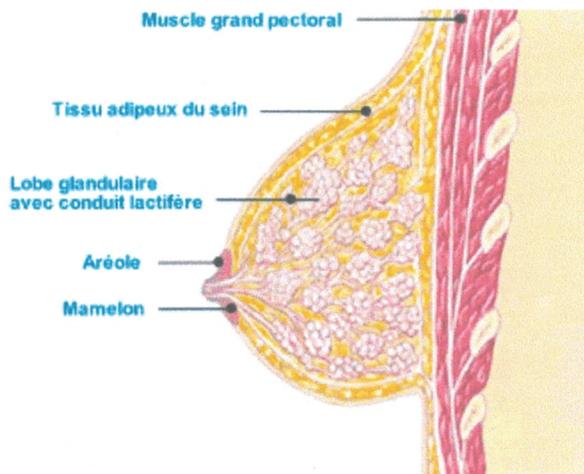
2.5.4 -Taille

Les personnes de grande taille présentent un plus grand risque de développer le cancer du sein que les personnes de petite taille, mais les scientifiques ne savent pas exactement pourquoi. L'une des raisons possibles serait qu'elles possèdent une grande quantité de cellules dans leur corps, il pourrait donc s'y trouver un plus grand nombre de cellules cancérogènes. De plus, la croissance prolongée des personnes de grande taille pendant leur enfance serait un facteur de risque. En effet, la croissance prolongée est associée à des changements dans la structure génétique (ADN) des cellules du corps qui sont susceptibles de causer le cancer. ^{[3][5]}

3- Différents types du cancer du sein

3.1-Rappelle anatom-physiologique

Constitué d'un tissu adipeux plus ou moins important qui leur donnent leur forme et leur volume, les seins évoluent selon l'histoire naturelle des femmes, leur âge, leurs grossesses antérieures, leurs activités physiques... La glande mammaire est composée d'une vingtaine de lobules et comporte entre 10 et 100 acini, qui sécrètent le lait. Les seins, parcourus par une multitude de vaisseaux sanguins, sont maintenus par la peau et des fibres au muscle pectoral qui recouvrent le thorax.



Coupe d'un sein

-Figure 1-

Les tissus mammaires baignent dans des liquides lymphatiques, qui permettent d'éliminer les déchets, les cellules mortes et autres débris. Ces liquides circulent dans les vaisseaux lymphatiques, qui se déversent dans les ganglions lymphatiques. Il y a environ 35 ganglions lymphatiques autour de chaque sein, dont la plupart sont situés

dans le creux de l'aisselle ou à proximité. Si un cancer se développe dans un sein, il s'étend souvent aux ganglions car la lymphe peut contenir et faire circuler des débris mais aussi des cellules cancéreuses. La lymphe circule dans toutes les directions, mais les trois-quarts environ des vaisseaux lymphatiques du sein se déversent dans les ganglions axillaires (dans l'aisselle), qui deviennent souvent le premier foyer cancéreux créé à distance des seins.^[16]

3.2 -Les types

Il existe différents types de cancer du sein selon les cellules à partir desquelles ils se développent.

Les cancers du sein les plus fréquents (95 %) sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire qui se développent à partir des cellules épithéliales (= carcinome) de la glande mammaire (= adéno).

Les adénocarcinomes se développent :

Le plus souvent à partir des cellules des canaux, on parle de cancer canalaire ;

Ou plus rarement à partir des cellules des lobules, on parle de cancer lobulaire.

On distingue les cancers **in situ** et les cancers **infiltrant**.

3.2.1- Les adénocarcinomes in situ

Lorsque les cellules cancéreuses se trouvent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans que la tumeur ait franchi la membrane basale qui les entoure et donc sans qu'elle ait infiltré le tissu voisin, on parle de cancer ou carcinome in situ.

Le cancer canalaire in situ ou carcinome canalaire in situ (CCIS) est le plus fréquent : huit à neuf cancers in situ sur dix sont des cancers canaux in situ.

La maladie de Paget est un adénocarcinome du sein ; c'est un cancer canalaire in situ de haut grade. Elle prend naissance dans les canaux galactophores qui sont les petits conduits par lesquels le lait est amené vers les orifices du mamelon lorsque la femme allaite. Elle peut alors se propager à l'aréole ou au tissu du sein plus profond. Une croûte se forme au niveau du mamelon et de l'aréole, ces derniers deviennent rouges (comme pour un eczéma) et la peau se met à peler pouvant entraîner des lésions cutanées. Le traitement standard de la maladie de Paget est la chirurgie.

Le cancer lobulaire in situ ou néoplasie lobulaire in situ ou carcinome lobulaire in situ (CLIS) est plus rare. Il représente 10 à 15% des cancers du sein in situ. Il est considéré comme un facteur de risque de développer un cancer du sein et non comme

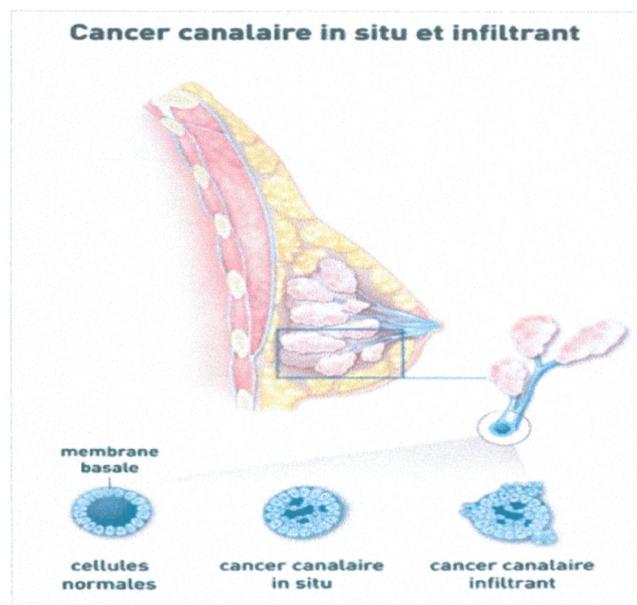
un précurseur direct de cancer. Sa prise en charge est différente des autres cancers du sein.

3.2.2 -Les adénocarcinomes infiltrants

Lorsque les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules, on parle de cancer ou carcinome infiltrant.

Les cancers infiltrants sont le plus souvent des cancers canaux. Le cancer lobulaire infiltrant est plus rare.

Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps. Les ganglions le plus souvent atteints par les cellules du cancer du sein se trouvent sous les bras, au niveau des aisselles ; on les appelle les ganglions axillaires.



-Figure 2-

❖ 3.2.2.1 Les formes rares de carcinomes

*Le carcinome médullaire

Il représente 1 % des cancers du sein infiltrants. Il se manifeste davantage chez les femmes de moins de 50 ans. Sa bordure est souvent ronde et bien définie, il ressemble parfois à un fibroadénome à la mammographie ou à la palpation lors de l'examen clinique des seins. Le carcinome médullaire a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant. Lorsqu'un carcinome médullaire est découvert chez une femme jeune, les médecins suspectent fortement une forme génétique.

*Le carcinome mucineux

Il est rare, il représente environ 2 % de tous les cancers du sein infiltrants. Il est aussi appelé carcinome colloïde. Il se développe plus souvent chez les femmes âgées de 60 à 70 ans. Il est formé de cellules cancéreuses qui sécrètent du mucus. Le carcinome mucineux a un meilleur pronostic que les autres types courants de cancers du sein infiltrants.

*Le carcinome tubuleux

Il est un autre type de cancer assez peu commun qui représente de 1 à 2 % de tous les cancers du sein infiltrants. Il se manifeste davantage chez les femmes de 55 ans et plus. Il porte le nom de tubuleux en raison de l'aspect des cellules au microscope. Le carcinome tubuleux a tendance à être de petite taille et à ne pas se propager souvent aux ganglions lymphatiques des aisselles. Il a aussi un meilleur pronostic que le carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant.

*Le carcinome papillaire

Il peut être infiltrant ou non. Lorsqu'il est infiltrant, il ne représente pas plus de 1 à 2 % de tous les cancers du sein infiltrants. Il a tendance à se manifester chez les femmes âgées. Le carcinome papillaire infiltrant (hormis la forme micropapillaire) a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant.

❖ *Il existe d'autres types rares de cancer du sein.*

*La tumeur phyllode

Les tumeurs phyllodes du sein sont le plus souvent bénignes. Dans de très rares cas, il peut s'agir de cancers du sein, dénommés tumeur phyllode de grade III ou parfois sarcome phyllode. Elles prennent naissance dans le tissu conjonctif du sein. Le traitement standard est la chirurgie.

*Le sarcome

Le sarcome est extrêmement rare. Ce type de cancer du sein est traité différemment des autres formes de cancers du sein. On le traite habituellement comme les autres sarcomes.

*Le lymphome

Le lymphome est extrêmement rare. Ce type de cancer du sein est traité différemment des autres formes de cancers du sein. On le traite habituellement par chimiothérapie, comme un lymphome non hodgkinien. ^{[8][7]}

4. Dépistage du cancer du sein

Toute anomalie récente doit attirer l'attention. Une grosseur palpable du sein, une ridule (petite ride), une douleur inexplicée, tout écoulement anormal par le mamelon, une rétraction du mamelon, un creux dans la peau du sein, peuvent être le signe de la présence d'une tumeur. La plupart des médecins, en particulier les gynécologues, sont formés pour savoir comment examiner et palper le sein. Vous pouvez leur demander conseil et il est important de signaler rapidement à votre médecin traitant tout signe qui a attiré votre attention. Le médecin jugera alors des examens complémentaires nécessaires

4.1- Une mammographie

Une radiographie des seins s'appelle une mammographie. C'est l'examen de base, indispensable à pratiquer devant une anomalie du sein. Cependant, même si le médecin "voit" une anomalie (ou lésion) sur la mammographie, il ne peut pas toujours dire s'il s'agit d'un cancer ou d'autre chose sans danger comme un kyste ou une tumeur bénigne. C'est pourquoi, il est alors important de réaliser une analyse plus poussée. Aujourd'hui, la plupart des mammographies sont réalisées de façon préventive chez les femmes de plus de 50 ans. Le but est alors de dépister des tumeurs très petites, qui passent inaperçues lors d'un examen du sein par la palpation. Ce dépistage est d'autant plus intéressant que les traitements sont plus efficaces sur une tumeur détectée à un stade précoce que sur un cancer plus avancé. Pour confirmer le diagnostic, le médecin a à sa disposition, en fonction de la taille et de la localisation de l'anomalie :

4.2 -L'échographie mammaire

Elle complète la mammographie, mais ne la remplace pas. Elle peut aider à localiser l'anomalie pour guider un prélèvement, ou à reconnaître un kyste liquidien.

4.3- Une aspiration ou ponction cytologique

A l'aide d'une aiguille et d'une seringue, on aspire des cellules au niveau de l'anomalie. Les cellules prélevées sont examinées au microscope pour savoir s'il s'agit d'un cancer. Cet examen n'est cependant pas suffisant en général pour affirmer le diagnostic et il est alors nécessaire d'effectuer une biopsie.

4.4 -Une biopsie

La biopsie est le fait de prélever des fragments de tissu au niveau du sein. L'examen histologique correspond à l'examen des cellules au microscope pour savoir si elles sont ou non cancéreuses. Dans la plupart des cas, la biopsie se réalise sans intervention chirurgicale, à l'aide d'une aiguille qui permet d'atteindre la lésion et d'en prélever un fragment qui sera envoyé au laboratoire d'analyses. Ce prélèvement s'effectue sous anesthésie locale (on endort la partie du sein qui va être piquée) et ne dure que quelques minutes. Il peut être réalisé par le personnel soignant ou automatiquement par une machine.

On distingue :

- la microbiopsie : le médecin prélève quelques fragments de tissu au niveau de l'anomalie à l'aide d'une aiguille fine ;
- la macrobiopsie : le médecin prélève des fragments plus volumineux de tissu de l'anomalie (appelés "carotte") en utilisant une aiguille plus grosse. ^[15]

5. Le diagnostic

*Lors de la découverte de symptômes par la patiente elle-même

*Lors d'une consultation de dépistage

*Lors d'une consultation habituelle chez le gynécologue

*Lors de la surveillance d'un premier cancer du sein

*Procédure du diagnostic :

5.1 -Interrogatoire de la patiente

Antécédents médicaux, chirurgicaux et gynéco-obstétricaux, personnels et familiaux.

Symptômes

5.2 -Examen physique approfondie

La taille de la tumeur

La mobilité de la tumeur : si elle bouge sous la peau ou elle est fixe a la paroi thoracique ou a la peau

Localisation de la tumeur : nécessaire pour le choix du traitement

L'aspect de la peau rouge (érythème), ulcéré , gonflée (œdème), présence de nodules

La forme du mamelon et de l'aréole: déformation, rétraction, ulcération

L'augmentation de la taille de la tumeur.

La palpation des ganglions : adénopathie

Les examens complémentaires : mammographie, biopsie, et examens sanguins

Ces examens permettent de :

- confirmer la présence d'un cancer
- identifier le type de cancer infiltrant ou non infiltrant
- trouver l'emplacement où le cancer a pris naissance (tumeur primitive)
- avoir une idée de l'étendue, ou propagation, du cancer (stade)
- élaborer un plan de traitement
- surveiller la réponse au traitement
- déterminer si le cancer est réapparu (récidive)

De nombreux facteurs peuvent affecter les résultats d'examens, et ce que l'on considère normal chez l'un peut ne pas l'être chez un autre. C'est le médecin qui interprète les résultats en tenant compte de la santé globale du patient et de sa situation.

En fonction des résultats, le médecin prescrit d'autres examens

Radiographie du thorax, scintigraphie osseuse, scanner , échographie

Abdominale ou IRM. Ces examens ainsi que les examens sanguins

Ils ne sont pas réalisés de façon systématique, mais selon les résultats de l'examen clinique, de la mammographie et de l'histologie. ^[15]

6. Traitements du cancer du sein

Les études scientifiques permettent d'évaluer les nouveaux traitements ou les nouvelles associations de traitements, et de voir dans quel ordre ils sont le plus efficaces. Ces études permettent également de comparer leurs avantages et leurs inconvénients par rapport aux traitements habituels.

Lorsque ces études ont montré que, pour une situation donnée, il existe un traitement qui présente plus d'avantages par rapport aux autres, on parle de traitement *standard*. Il s'agit du traitement de référence. Le traitement standard est alors proposé de façon systématique dans cette situation. Il arrive cependant que le médecin ne puisse pas l'appliquer du fait de facteurs particuliers liés à la patiente ou à sa maladie. Le médecin propose alors un ou plusieurs traitements mieux adaptés à la situation.

Souvent, plusieurs traitements ont des bénéfices et des inconvénients comparables. Lorsque les études scientifiques n'ont pas pu identifier un traitement dont les avantages et les inconvénients sont préférables à ceux des autres traitements, plusieurs possibilités existent alors ; ce sont des *options*.

Les traitements du cancer du sein consistent à enlever la tumeur et à supprimer toutes les cellules cancéreuses. Ils ont pour but de :

- guérir la personne.
- réduire le risque de récurrence.
- augmenter la durée de vie de la personne malade.
- améliorer la qualité de vie.

Les femmes atteintes d'un cancer du sein bénéficient de traitements choisis en fonction du stade de la maladie, de la nature du cancer. Quatre techniques sont principalement utilisées : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées et aussi l'hormonothérapie.

6.1 -La chirurgie

La chirurgie conservatrice reste le traitement de base

Lorsque le cancer ne s'est développé que dans le sein, sans avoir disséminé aux tissus environnants, un traitement local par radiothérapie ou par chirurgie peut suffire. Ce type de tumeur est souvent repéré à la mammographie, ou parfois par la présence d'un écoulement de sang par le mamelon.

La chirurgie reste le traitement phare dans la majorité des cancers du sein. La tumeur sera examinée au microscope pendant l'opération afin de déterminer ses

caractéristiques cellulaires. Cette analyse est importante car aucun cancer du sein ne ressemble à un autre et, les oncologues individualisent de plus en plus le traitement pour plus d'efficacité.

Le sein sera le plus souvent conservé si la tumeur fait moins de 3 centimètres. On parle alors de *tumorectomie*. En revanche lorsque son volume dépasse 3 centimètres, ou lorsqu'il existe plusieurs foyers tumoraux, et dans certains cas de cancers particuliers, il faudra se résoudre à enlever le sein. On parle alors de *mastectomie*. Il arrive qu'on propose dans les cancers du sein de plus de 3 centimètres un traitement avant l'intervention (chimiothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie). Ces traitements appelés néoadjuvants permettent de réduire le volume de la tumeur et d'opérer la patiente dans un deuxième temps en gardant son sein.

On associe à ces deux types d'intervention une ablation des ganglions de l'aisselle (*curage axillaire*) dès que la tumeur fait plus de 1,5 à 1,7 cm de diamètre. Dans les autres cas (tumeur plus petite sans ganglions anormaux), on peut utiliser la technique moins mutilante du "*ganglion sentinelle*".

Dans le cas où une mastectomie est réalisée, le chirurgien pourra réaliser une *reconstruction des seins*.^[14]

6.2 -La radiothérapie

La radiothérapie est utilisée depuis de longues années pour traiter différents cancers. Elle consiste à recourir à des *rayons X* qui atteignent la tumeur et détruisent les cellules cancéreuses. Selon la zone et les organes de voisinage à traiter, les rayons utilisés sont différents (photons ou électrons). Ces divers types de rayons sont parfois associés entre eux. C'est pour cette raison que, pour un même traitement, une patiente peut être placée sous différents appareils : appareils de cobalthérapie ou accélérateurs linéaires.

Une radiothérapie est pratiquement toujours pratiquée lorsqu'un traitement chirurgical conservateur a été réalisé. Mais, elle est également possible en cas de mastectomie. Ce traitement permet de diminuer le risque de rechute. Selon les cas, la radiothérapie pourra être centrée, en plus du sein, sur les ganglions de l'aisselle ou près de la clavicule ou du sternum.

Les rayons atteignent la tumeur, mais également les cellules saines. C'est la raison pour laquelle la radiothérapie entraîne parfois des effets secondaires. Certains apparaissent pendant le traitement, d'autres après l'arrêt du traitement. Ils varient d'une personne à l'autre. Les complications graves sont actuellement rarissimes.

Une radiothérapie d'un cancer du sein n'est pas douloureuse et ne fait pas tomber les cheveux.

Les principaux effets secondaires précoces de la radiothérapie du cancer du sein sont les suivants: rougeur de la peau, œdème du sein, lymphoedème, œdème et inflammation de l'œsophage et fatigue.

6.3 -La chimiothérapie

En revanche, la chimiothérapie n'est pas systématique. On peut s'en passer lorsque la tumeur fait moins d'un centimètre, que les ganglions de l'aisselle ne sont pas touchés et que le cancer n'est pas trop agressif. L'âge, l'avis de la femme et ses antécédents médicaux influencent aussi la décision du médecin de recommander ou non une chimiothérapie à visée protectrice. Cependant, on propose une chimiothérapie à toutes les femmes de moins de 50 ans, chez lesquelles les ganglions de l'aisselle sont envahis par le processus tumoral ou chez qui des facteurs de risque sont présents. En règle générale, la chimiothérapie adjuvante (c'est à dire après la chirurgie) sera débutée trois à quatre semaines après l'opération si le risque de laisser des cellules cancéreuses dans l'organisme existe. Son objectif est de détruire des cellules cancéreuses restantes. Parfois elle est faite avant la chirurgie pour diminuer le volume d'une tumeur et faciliter ainsi le geste chirurgical (on parle alors de chimiothérapie néo adjuvante).

Elle est souvent administrée dans les services d'oncologie en perfusions ; les injections durent de quelques minutes à quelques heures (les premières sont plus lentes pour pallier une éventuelle réaction d'hypersensibilité au produit). Certains médicaments anticancéreux se présentent sous la forme de comprimés ou de gélules à avaler. La chimiothérapie est prescrite par cycles avec des injections ou des prises orales quotidiennes pendant les périodes de traitements. Elles seront entrecoupées de périodes de repos sans traitement. Le nombre de cycles est très variable et dépend aussi de la capacité de la patiente à supporter le traitement proposé.

Les protocoles de chimiothérapie sont nombreux. C'est-à-dire qu'il existe de nombreux médicaments anticancéreux et les associations, les posologies, le rythme et la fréquence des cycles sont variés et dépendent du type de tumeur, de son degré d'évolution, de la patiente elle-même.

Les chimiothérapies sont souvent accompagnées d'effets indésirables variables bien connus ; les patientes sont donc étroitement surveillées et lors de l'apparition de ces effets, un traitement ou/et des conseils sont prodigués aux patientes pour diminuer l'inconfort qui en découle. Des effets secondaires sont communs à presque tous les protocoles de chimiothérapie : la fatigue, les troubles digestifs comme les nausées et les vomissements, la baisse des globules rouges avec une anémie, la baisse des globules blancs avec une diminution de l'immunité et un risque de survenue d'infections sont très fréquents ; l'alopécie est aussi un effet indésirable très fréquent.

Selon les protocoles, des organes peuvent être touchés et il peut apparaître des troubles neurologiques, cutanés, hépatiques, cardiaques,... La surveillance médicale est indispensable tout au long du traitement et après le traitement.

6.4 -L'hormonothérapie

Comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie a pour objectif d'éviter l'apparition de métastases et elle est aussi généralement administrée après la chirurgie. C'est un traitement protecteur extrêmement efficace, mais on ne peut le proposer que dans les cancers du sein dont le développement est favorisé par les hormones féminines et qui possèdent des récepteurs pour les estrogènes (environ les deux tiers des cancers du sein). Une analyse indiquera si le cancer possède ou non de tels récepteurs et si l'hormonothérapie peut avoir ou non un intérêt. Chez les femmes non ménopausées à risque ayant un cancer hormonosensible, l'hormonothérapie est en général associée à la chimiothérapie. Chez les femmes ménopausées, l'hormonothérapie sera pratiquée seule ou en association avec une chimiothérapie adjuvante, selon le niveau de risque.

Selon que la femme est ménopausée ou non, les techniques d'hormonothérapie peuvent différer. Avant la ménopause, on peut être appelé à supprimer le fonctionnement des ovaires en les enlevant ou en donnant des médicaments qui bloquent transitoirement leur activité. Après la ménopause, on peut aujourd'hui administrer des *anti-aromatases* (de type de *Femara* ou *Arimidex*) qui inhibent la fabrication des estrogènes. Chez les femmes ménopausées mais aussi chez les femmes non ménopausées porteuses d'un cancer hormonosensible, on pourra également faire le choix d'une prescription de *tamoxifène* (des antioestrogènes) pour une durée de cinq ans.

6.5 -Les thérapies ciblées

6.5.1- Les anticorps monoclonaux

Environ un quart des tumeurs du sein possèdent à la surface de leurs cellules un grand nombre de protéines particulières appelées *HER2* ou *C-erb B2*. On dit que ces cellules surexpriment cette protéine (on parle aussi de surexpression ou d'amplification). *HER2* stimule la production de cellules cancéreuses. De récentes études ont montré qu'un anticorps monoclonal empêche cette protéine d'agir en bloquant son récepteur. La production des cellules cancéreuses est alors stoppée. Il est donc proposé comme traitement adjuvant et/ou métastatique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein dont la tumeur surexprime *HER2*.

6.5.2 -Les Inhibiteurs de tyrosine kinases

La plupart des messages à l'intérieur de la cellule sont transmis de proche en proche par des cascades de signaux impliquant des enzymes : *les kinases*. Lorsque cette cascade n'est plus contrôlée (par manque d'enzymes) ou qu'elle s'accélère (par surproduction d'enzymes), ceci a pour effet de déclencher le processus cancérigène. L'objectif des inhibiteurs de tyrosine kinases est de réguler, voire de bloquer ces enzymes que l'on retrouve à la base de récepteurs de la membrane cellulaire. Ce sont des récepteurs, à l'initiation de la cascade du processus cancérigène, qui vont être bloqués.

Ces inhibiteurs de tyrosine kinases ont aussi la particularité d'être administré par voie orale.

7- Prévention

La prévention vise à diminuer le risque du cancer du sein à court et à long terme.

Il existe des facteurs favorisant l'apparition du cancer du sein qui ne peuvent pas être modifiés (âge, histoire familiale, pays de résidence..).

Voici les facteurs qui pourraient jouer un rôle dans la prévention du cancer du sein et qui sont modifiables. Ils sont modifiables parce qu'ils dépendent de "l'environnement"; la génétique ne serait en effet à l'origine que de 1 % des cancers du sein. Sachant donc que le cancer du sein est une maladie hormonale, toute action visant à diminuer la durée et l'intensité de l'exposition aux œstrogènes est supposée théoriquement efficace.

❖ On mange moins et mieux

L'alimentation est au cœur de la prévention d'un cancer du sein, de sa rechute éventuelle ou de la survenue d'un second cancer. Indépendamment du surpoids, les acides gras trans (viennoiseries, pizza, etc.) multiplient par plus de deux le risque de faire un cancer du sein. S'il s'y ajoute un surpoids, le tissu gras se comporte comme une glande sécrétrice d'œstrogènes promoteurs de cancer, surtout après la ménopause. On mange alors plus de :

Fruits et légumes: on a trouvé que l'apport accru de fruits et légumes réduit de 10 à 20 % le risque du cancer du sein. Les légumes, plutôt que les fruits, semblent être la source de cette protection. Il existe plusieurs mécanismes possibles. Les fruits et légumes sont une source importante de vitamines anti-oxydantes dans l'alimentation. D'autres composants chimiques présents peuvent agir au moyen de mécanismes hormonaux. Par exemple le soja contient des isoflavones incluant la généstine qui sont des phytoœstrogènes et qui ont une faible activité œstrogénique.

Fibres alimentaires: Certaines études suggèrent qu'un apport accru de fibres alimentaires pourrait avoir un faible effet protecteur contre le cancer du sein, possiblement en réduisant le taux sanguin d'œstrogènes par un effet de liaison dans la lumière intestinale.

Caroténoïdes: un apport plus important de caroténoïdes, incluant la Béta-carotène, est associé à une diminution du risque du cancer du sein. Les caroténoïdes favorisent la différenciation cellulaire, inhibent la croissance des cellules cancéreuses et ont des propriétés anti-oxydantes.

❖ On bouge plus

Trente minutes d'une vraie activité physique 5 jours par semaine permettraient de réduire le risque de 30 à 40 % pour une activité vigoureuse.

Dans l'enfance, l'activité physique est associée à une apparition plus tardive des premières règles, et à l'âge adulte avec l'absence d'obésité, une réduction de la production d'œstrogènes et une plus grande fréquence d'aménorrhée; tous ces facteurs sont associés à une diminution du risque du cancer du sein.

❖ On boit moins d'un verre d'alcool par jour

Dès l'équivalent de 10 g (un verre), le taux d'hormones sexuelles circulantes (les estrogènes toujours) croît, tout comme le risque de croissance tumorale, du sein notamment. Le risque augmenterait de 9 % à chaque 10 g d'alcool ingéré.

❖ On prend le moins longtemps possible de traitement hormonal de la ménopause

❖ On fait son premier bébé vers 25 ans

❖ Allaitement prolongé (idéalement 6 mois)

Le risque diminue avec le nombre d'enfants et d'autant plus s'ils ont été allaités : la sécrétion endogène d'estrogènes chutant alors considérablement pendant la grossesse et jusqu'au sevrage. L'imprégnation hormonale des seins à terme est ainsi moindre. Une étude a conclu que l'effet protecteur continue jusqu'à la post-ménopause.

❖ On se protège des xénoestrogènes

Un xéno-œstrogène est un composé chimique, qui est reconnu par un organisme vivant comme étant un estrogène. Il faut particulièrement les éviter aux périodes où,

en pleine mutation, l'organisme est plus vulnérable aux variations hormonales, c'est-à-dire quand on est enceinte d'un bébé-fille (pour lui éviter un cancer du sein plus tard), à la puberté et durant toute la période avant une première conception.

7.1 -Prévention chez les personnes a haut risque

Ces personnes sont à un plus haut risque de développer le cancer du sein à cause de plusieurs éléments comme une histoire familiale importante de cancer du sein, une biopsie montrant une hyperplasie atypique ou qu'elles sont porteuses de mutations dans les gènes BRCA1 ou BRCA2.

7.1.1-Mastectomie prophylactique

Il s'agit d'enlever les seins pour diminuer la quantité de tissu à risque de développer un cancer. Une étude récente montre une réduction du risque du cancer du sein d'environ 90%.

7.1.2 - Médicaments anti-œstrogènes

Ces médicaments bloquent l'action des œstrogènes sur le sein. Le tamoxifen (Nolvadex)

7.1.3 -Ovariectomie prophylactique

L'ablation chirurgicale des ovaires pour une pathologie gynécologique réduit le risque du cancer du sein de 30%. Cet effet est encore plus important si cette opération est pratiquée avant l'âge de 35 ans avec une réduction du risque d'environ 60%.^{[3][6]}

Conclusion

La grande variation des taux d'incidence et de mortalité, ajustés pour l'âge, dans plusieurs groupes de population à travers le monde, met en évidence l'importance de la susceptibilité génétique dans l'étiologie du cancer du sein. Les études écologiques et migratoires indiquent que le niveau de risque des immigrants devient très rapidement similaire à celui des habitants du pays d'accueil. Cette observation suggère que l'environnement et l'alimentation influencent à part égale le risque de cancer du sein. Le cancer du sein apparaît ainsi comme une maladie multifactorielle. Une identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir, et une meilleure connaissance des mécanismes biologiques en cause, devraient faciliter la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention

Chapitre II
Médecine nucléaire

Introduction

Contrairement à ce que beaucoup de gens pensent, la médecine nucléaire (MN) est une discipline plutôt ancienne ; on considère en effet souvent *Henri Becquerel*, découvreur de la radioactivité naturelle en 1896, comme l'initiateur de cette discipline, c'est la première étape. La découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie en 1934, qui a permis la réalisation d'isotopes radioactifs, marque le deuxième acte essentiel et donc le début de la Médecine nucléaire.

La médecine nucléaire consiste à administrer au patient, en général par voie intraveineuse (IV) un produit radioactif appelé radio-pharmaceutique composé d'un radio-isotope appelé le marqueur, généralement fixé sur une molécule support, le vecteur, qui est choisi pour son attraction ou sa répulsion vis-à-vis de l'organe que l'on veut étudier (c'est le tropisme). La détection des rayonnements émis par cette distribution volumique de l'organe cible où va se concentrer ce radioélément va donner une image que l'on appelle *scintigraphie*.

Le but principal de la médecine nucléaire est de permettre le diagnostic précoce d'une pathologie donnée, mais permet aussi des études plus spécifiques, par exemple de déterminer la morphologie d'un organe ou de suivre le cheminement d'un radio-isotope le long des vaisseaux sanguins ou des voies lymphatiques. En fait, on peut dire qu'actuellement la médecine nucléaire permet l'étude diagnostique de la plupart des organes ou des tissus du corps humain avec de très bons pronostics quant à leur pathologie.

Bien que la médecine nucléaire soit une technique de visualisation comme la radiologie (qui résulte de la découverte en 1895 de rayons X par Roentgen) ou l'IRM (imagerie par résonance magnétique), seule la médecine nucléaire peut permettre d'étudier le fonctionnement de presque tous les organes du corps humain dont elle donne une image fonctionnelle.

La médecine nucléaire nécessite d'une part un bon isotope radioactif qui puisse s'intégrer facilement dans une molécule et d'autre part un très bon et performant ensemble de détection.

Le développement considérable de la physique nucléaire depuis la dernière guerre mondiale (grâce il est vrai aux recherches sur l'armement nucléaire) a permis la réalisation de très nombreux radio-pharmaceutiques grâce aux nombreux réacteurs et accélérateurs de particules construits un peu partout dans le monde et grâce aussi à l'amélioration constante, voire la découverte, de nouveaux systèmes de détection performants ; tout ceci a provoqué l'essor remarquable de la médecine nucléaire ces dernières décennies.

Ce développement a aussi permis celui de deux autres disciplines que l'on rattache souvent à la médecine nucléaire, à savoir la radiobiologie et surtout la radiothérapie à vocation thérapeutique.

1. Evolution progressive des techniques

On peut dire sans exagérer que le lieu de naissance de la médecine nucléaire actuelle est la prestigieuse université de Californie à Berkeley (USA), car la plupart des grandes découvertes concernant cette nouvelle discipline médicale y ont été faites. Dès 1937 John H. Lawrence (frère de E.O. Lawrence, inventeur du cyclotron dans cette même université) y crée le « Donner Laboratory », institut de l'université consacré à la recherche biomédicale. Parmi l'extraordinaire pépinière de scientifiques (à la fois médecins, biologistes et physiciens) au sein de cet institut qui va rapidement acquérir une renommée mondiale, le Professeur J.G. Hamilton utilise, dès 1937, des isotopes radioactifs à des fins de diagnostic, c'est-à-dire comme traceurs. Il s'agit du *sodium24* (Na 24) pour étudier le transport de cet ion dans l'organisme. En 1938, Hamilton pour la première fois utilise l'*iode 131* dans l'étude scintigraphique de la thyroïde humaine à l'aide du système de détection rudimentaire de l'époque, à savoir les compteurs Geiger-Muller. Grâce à ce détecteur, on effectuait des comptages de radioactivité point par point (cartographie thyroïdienne).

Cependant, ces premières études marquent d'une pierre blanche les différentes étapes de la médecine nucléaire naissante. En effet, ces isotopes, et surtout l'iode 131 qui va

s'avérer d'une importance considérable pour le diagnostic de pathologies thyroïdiennes, ont été créés par l'homme grâce au cyclotron de Berkeley qui vient de délivrer ses premiers faisceaux. Cette cartographie thyroïdienne également effectuée à l'aide du compteur Geiger-Muller nécessitait à l'époque près de 45 minutes de comptage.

Après ces premières réalisations de traceurs, de nombreux nouveaux isotopes radioactifs sont réalisés à des fins médicales à partir de 1938 grâce au cyclotron de Berkeley. Il est impossible de les mentionner tous tant ils sont nombreux, mais signalons néanmoins la réalisation du *Fer 59* (Fe59), du *chrome51* (Cr51) très utilisés notamment pour les recherches en hématologie, du *Gallium67* (Ga67) pour la pathologie osseuse, du Rubidium 86 (Rb86) pour la cardiologie, etc.

La découverte fondamentale faite en 1939 par E. Segré et G.T. Seaborg à l'aide de ce cyclotron de Berkeley concerne le traceur universel utilisé à présent dans les services de médecine nucléaire du monde entier : c'est le *Technecium 99m* (Tc99m). Bien que cet élément ne soit pas un constituant du corps humain comme le fer, le sodium, l'iode etc, il a la grande particularité de pouvoir être incorporé à de nombreuses molécules et rend ainsi possible l'examen scintigraphique de la plupart des organes.

De plus, ce radio-élément n'émet que des rayons gamma purs (140 KeV) avec une période de 6 heures et de ce fait il est bien adapté aux détecteurs qui seront utilisés en médecine nucléaire.

Comme il a été mentionné, les débuts de la médecine nucléaire ont été effectués avec les compteurs Geiger-Muller (GM) qui détectaient les rayonnements émis par l'organe devenu momentanément radioactif grâce au radio-isotope injecté.

Ce détecteur pourtant très utilisé au début de l'ère nucléaire a été rapidement supplanté par le détecteur à scintillation qui s'est beaucoup développé vers les années 1950 grâce à sa bonne efficacité de détection. Ce détecteur est constitué essentiellement d'un cristal d'iodure de sodium, activé au thallium (NaI(Tl)), impureté qui sert à optimiser les propriétés de scintillation. Ce cristal est couplé à un photomultiplicateur et à une chaîne électronique d'amplification et de comptage qui

transforme l'énergie cédée au cristal par le rayonnement incident (en médecine nucléaire on s'intéresse essentiellement aux rayons γ) en impulsion électrique, c'est-à-dire en scintillation ; d'où le nom de scintigraphie donné à cet examen maintenant classique de médecine nucléaire. C'est grâce aux découvertes presque simultanées du cristal scintillateur et du photomultiplicateur, photo-détecteur extrêmement performant, que ce système de détection a connu un départ fulgurant et une existence aussi longue.

Ce système de détection est enfin muni d'un collimateur en plomb ou tungstène cylindrique ou conique (appelé pin-hole) destiné à arrêter les rayonnements provenant d'autres organes voisins de celui à étudier et dont le rôle est très important.

Ce système de détection à scintillation se développe rapidement. Avec la mise au point du scintigraphe à balayage, Benedict Cassen a apporté un progrès significatif. Il a eu l'idée de déplacer le détecteur à scintillations classique (NaI(Tl)) de 5 cm d'épaisseur et de 12 cm de diamètre en général et muni de son collimateur en progressant ligne par ligne au-dessus de l'organe à étudier. Les signaux issus du détecteur sont transmis à un inscripteur, solidaire du mouvement du détecteur, sur une table traçante X-Y. Ce dispositif, parfois appelé à tort « scanner » qui avait permis d'obtenir de bonnes scintigraphies des reins, du foie et surtout des squelettes est pratiquement abandonné à l'heure actuelle.

Le détecteur décisif pour la médecine nucléaire est la gamma-camera inventée par Hal Anger, toujours au fameux Donner Laboratory à Berkeley, autour des années 1953, mais qui ne sera commercialisé que près de 10 ans plus tard. Cet appareil se compose essentiellement d'un grand cristal d'iodure de sodium (NaI(Tl)) mais de grande dimension (40 à 50 cm de diamètre) qui voit le champ entier d'exploration pendant le temps d'examen. Ce cristal est couplé optiquement à des dizaines de photomultiplicateurs (PM) (jusqu'à 91 actuellement) par l'intermédiaire d'un guide de lumière constitué d'un plastique qui collecte la « lumière » émise par le scintillateur et la concentre sur les PM. Le rôle de cette matrice de PM est de détecter le flash lumineux créé dans le scintillateur par le rayonnement γ qui est émis par le radio-élément injecté dans l'organe ; ceci afin de déterminer d'une part les coordonnées X-Y du point où s'est effectuée la scintillation et d'autre part l'énergie du photon. Ce

signal lumineux est ensuite converti en signal électrique pour être traité électroniquement.

Cette association est enfin complétée par un collimateur qui définit le champ de vision et qui sera choisi principalement en fonction de l'organe à étudier et du radio-élément utilisé. Cette remarquable réalisation permet d'obtenir des images scintigraphiques de l'organe dans son entier, mais surtout de grands organes comme les poumons ; elle répond enfin totalement au but de la médecine nucléaire : suivre le fonctionnement d'un organe par détection externe et faciliter la détection précoce d'éventuelles zones pathologiques ; cependant, cette méthode appelée gamma-scintigraphie planaire, malgré les progrès immenses qu'elle a apportés et apporte encore, avait néanmoins une imperfection sérieuse. En effet, les images obtenues ne sont que les projections planes de la distribution de la radioactivité de l'organe qui est volumique. La troisième dimension (la profondeur) n'est pas explorée. Ainsi, une tumeur en profondeur peut ne pas être révélée. Il fallait une technique permettant de révéler l'organe dans sa totalité, c'est l'évolution vers la Tomoscintigraphie.

Grâce aux découvertes résultant des travaux de Godfrey Hounsfield (1963) et d'Allan Cormak (1964), une telle méthode existe depuis 1972 : il s'agit de la tomographie assistée par ordinateur ; c'est le scanner à rayons X bien connu à présent.

Ces auteurs ont élaboré un algorithme de reconstitution d'une image tridimensionnelle à partir d'une série de prises d'images séquentielles obtenues en faisant tourner l'appareil autour du sujet. La gamma-caméra a rapidement bénéficié de cette technique révolutionnaire, ce qui a donné naissance à la gamma-tomographie qui, à l'heure actuelle, grâce surtout aux progrès de l'informatique, permet de voir le fonctionnement d'un organe complet en temps réel. Avant de nous étendre de façon plus approfondie sur la gamma-tomographie et ses développements récents, il nous faut mentionner un autre appareil révolutionnaire imaginé déjà également par Hal Anger vers les années 1950. Il a fallu cependant attendre les années 1974 pour que cet appareil se réalise enfin, grâce notamment à l'acharnement des américains T. Budinger à Berkeley, M. Phelps à UCLA et Michael Ter-Pogossian à Saint Louis. Il s'agit de la caméra à positons qui est devenue rapidement la Tomographie à Emission de Positons (TEP) ou Tomographie à Positons. ^{[18][19][20]}

La naissance de la médecine nucléaire en Algérie fut par l'introduction d'une unité d'imagerie médicale dans le service d'endocrinologie du Centre de pierre et Marie curie Alger CPMA en 1978. C'était exclusivement pour traiter la maladie de Waldenström qui a atteint le président de la république *Houari Boumediane*.

2. Rôle et applications de la médecine nucléaire

Bien que historiquement, ses premières contributions se firent surtout dans le domaine de l'oncologie, la médecine nucléaire permet aujourd'hui d'étudier pratiquement tous les systèmes du corps humain et trouve par ce fait des applications dans toutes les spécialités médicales, incluant la neurologie, la cardiologie, l'oncologie, l'endocrinologie, la néphrologie, la gastro-entérologie, la pneumologie, l'infectiologie, les diverses disciplines chirurgicales,

2.1. In vivo

La caractéristique principale de la médecine nucléaire est sa capacité à fournir de façon non sanglante une information diagnostique de premier ordre sur les systèmes explorés. On peut maintenant directement « voir » l'infarctus du myocarde, l'ischémie, apprécier le résultat de thérapie comme la thrombolyse ou l'angioplastie par des études sériées obtenues de façon non sanglante. On peut aussi « voir » les dépressions, les ischémies cérébrales.

Des appareils spécialisés appelés « caméra à scintillation » captent les signaux émis par les atomes radioactifs et les transforment en image de l'anatomie et de la fonction des organes. En même temps, la caméra transmet les informations à un ordinateur qui les emmagasine en mémoire pour calculer ensuite différents paramètres de la fonction des organes cibles.

Tous les systèmes peuvent être explorés par la médecine nucléaire. Les développements les plus importants et où la médecine nucléaire à un créneau bien établi sont le système cardiovasculaire, le système nerveux central, le système musculo-squelettique.

2.2. In vitro

La radioactivité étant un phénomène facile à mesurer même à de très bas niveaux (on compte un à un les atomes), elle s'est avérée très utile pour le dosage de substances présentes en très petites quantités dans divers échantillons biologiques. Les hormones, les protéines, les médicaments et un grand nombre d'autres produits sont présentement dosés par ces méthodes avec une précision et une sensibilité pour l'instant inégalées.

2.3. En thérapie

Le traitement des maladies thyroïdiennes est en nombre de cas le plus important domaine de la médecine nucléaire thérapeutique. Les résultats dans l'hyperthyroïdie associés à la maladie de Graves sont si spectaculaires que la chirurgie n'est pratiquement plus requise pour les malades atteints; les nodules hyperactifs sont également souvent traités en première ligne en médecine nucléaire. Dans les cancers thyroïdiens, l'iode ¹³¹ fait partie du traitement initial des cas bien différenciés (plus de 80 % de cancers de la thyroïde). Les résultats obtenus après plus de 30 ans d'utilisation ont amplement démontré l'amélioration de la survie des patients traités avec ces modalités, de même que l'absence d'effet à long terme sur la fertilité des sujets jeunes, d'effet génétique et d'effet carcinogène.

Beaucoup d'autres pathologies conduisent à des traitements en médecine nucléaire : synovectomie par l'Yttrium ou le phosphore dans diverses arthropathies, injection de phosphore dans la maladie de Vaquez, d'analogues de la norépinéphrine dans les cas de phéochromocytomes malins, des neuroblastomes,... Les progrès rapides réalisés dans les domaines des anticorps monoclonaux et la synthèse de chimères (par ingénierie génétique) porteurs d'atomes radioactifs dirigés spécifiquement contre divers cancers laissent entrevoir d'importants développements en cardiologie et en oncologie générales. ^[21]

2.3.1. Procédures

Différents types de procédés sont employés couramment en médecine nucléaire, ils incluent:

- scanner de l'os pour évaluer des dommages orthopédiques, des ruptures, des tumeurs, ou une douleur osseuse non expliquée.
- scanner cardiaque pour identifier le flux sanguin normal ou anormal du muscle cardiaque, la mesure de la fonction du cœur pour déterminer l'existence ou l'ampleur des dommages des tissus cardiaques après un épisode de crise cardiaque.
- Scanner de la thyroïde pour analyser la fonction thyroïdienne et pour montrer la structure de la glande. De plus grandes doses d'iode radioactif sont employées pour détruire des nodules thyroïdiens.
- Vésicule biliaire ou scanner hépatobiliaire pour évaluer les deux fonctions celle du foie et celle de la vésicule biliaire. Cet essai peut déterminer des obstructions provoquées par la présence de calculs biliaires.
- Scanner du poumon pour évaluer l'écoulement du sang et ses mouvements à l'intérieur et en dehors des poumons, mais aussi pour la détermination de la présence de caillots sanguin.
- Le scanner gallium pour évaluer certaines infections et certains types de tumeurs.
- Scanner du cerveau.
- Scanner gastro-intestinal.

3- Techniques

Les techniques nucléaires peuvent être in vitro ou in vivo. Les méthodes in vitro se servent d'échantillons prélevés du patient tel que le sang. Les méthodes in vivo impliquent l'examen direct du patient à l'aide d'un équipement spécialisé. Un vaste choix de techniques est disponible pour aider à diagnostiquer et contrôler une maladie donnée.

3.1. Le diagnostic in vitro

Il s'agit d'une technique d'analyse de biologie médicale – sans administration de radionucléides au patient – permettant de doser certains composés contenus dans les fluides biologiques préalablement prélevés sur le patient : hormones, médicaments, marqueurs tumoraux, etc. Cette technique met en œuvre des méthodes de dosage fondées sur les réactions immunologiques (réactions anticorps – antigènes marqués à l'*iode 125*), d'où le nom de radio-immunologie ou *RIA* (RadioImmunoAssay).

D'autres techniques peuvent être employées pour le diagnostic telle que :

Analyse Immunoradiométrique

Méthodes moléculaires PCR : La technique RIA identifie le microbe pathogène responsable d'une infection en employant des anticorps et des isotopes, tandis que les méthodes moléculaires emploient des radio-isotopes et la réaction de la chaîne de polymérase (ACP) pour détecter le matériel génétique du microbe pathogène. Ces méthodes ont été développées pour la détection rapide et sensible des agents infectieux et jouent un rôle important dans l'étude épidémiologique, la gestion, et la prévention d'un certain nombre de maladies telles que la malaria et la tuberculose.

3.2. Le diagnostic in vivo

Cette technique, appelée *scintigraphie*, consiste à étudier le métabolisme d'un organe grâce à une *substance radioactive* spécifique – dite radiopharmaceutique – administrée à un patient. La nature du radiopharmaceutique, qui a un statut de médicament, dépend de l'organe étudié. Le *radionucléide* peut être utilisé soit directement soit fixé sur un vecteur (molécule, hormone, anticorps...).

La localisation dans l'organisme de la substance radioactive administrée est réalisée par un détecteur spécifique constitué d'un cristal d'iodure de sodium couplé à un système d'acquisition et d'analyse par ordinateur. Cet équipement permet d'obtenir des images du fonctionnement des organes explorés. S'agissant d'images numérisées, une quantification des processus physiologiques peut être réalisée ainsi qu'une reconstruction tridimensionnelle des organes, selon le même principe que pour le scanner à rayons X.

Le *fluor 18*, radionucléide émetteur de positons de 110 minutes de période, est aujourd'hui couramment utilisé, sous la forme d'un sucre, le fluorodésoxyglucose (FDG), pour des examens de cancérologie. Son utilisation nécessite la mise en œuvre d'une caméra à scintillation adaptée à la détection des émetteurs de positons, appelé tomographe à émission de positons (TEP).

La médecine nucléaire permet de réaliser de l'imagerie fonctionnelle. Elle est donc complémentaire de l'imagerie morphologique obtenue par les autres techniques d'imagerie telle que la radiologie conventionnelle, le scanner à rayons X, l'échographie ou imagerie par résonance magnétique (IRM). Afin de faciliter la fusion des images fonctionnelles et morphologiques, des appareils hybrides ont été développés : les TEP.^[17]

3.2.1. Radiothérapie métabolique ou radiothérapie interne vectorisée

Elle vise à administrer un radiopharmaceutique dont les rayonnements ionisants délivrent une dose importante à un organe cible dans un but curatif ou palliatif.

Un exemple historique et toujours très actuel de cette radiothérapie métabolique est l'utilisation de l'iode 131 dans le traitement des affections thyroïdiennes : hyperthyroïdies, cancers thyroïdiens.

Le phosphore 32 permet de traiter la polyglobulie primitive, ou maladie de Vaquez. Injecté par voie veineuse sous forme de phosphate de sodium, le phosphore radioactif se localise au niveau des noyaux cellulaires des cellules souches de la moelle osseuse responsables d'une production exagérée de globules rouges.

Le radioélément peut également atteindre la cellule tumorale via son couplage à un anticorps ou à un peptide capable de se fixer au niveau de la cellule, respectivement à l'antigène ou à des récepteurs peptides exprimés à sa surface :

En hématologie, un anticorps anti-CD20 marqué à l'yttrium 90 est proposé dans le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens à cellules CD20 positif (c'est-à-dire exprimant l'antigène CD20).

Dans le cadre du traitement des tumeurs neuroendocrines bien différenciées exprimant le récepteur de la somatostatine, la somatostatine marquée à l'indium 111, à l'yttrium 90 puis au lutétium 177 ont été successivement proposées.

La radiothérapie métabolique peut être également proposée à visée purement antalgique dans le traitement des métastases osseuses par le strontium 89 ou le samarium 153.

Des traitements des articulations peuvent également être réalisés grâce à des colloïdes marqués à l'yttrium 90 ou au rhénium 186.

Certaines thérapies nécessitent l'hospitalisation des patients pendant plusieurs jours dans des chambres spécialement aménagées du service de médecine nucléaire jusqu'à élimination par voie urinaire de la plus grande partie du radionucléide administré. La protection radiologique de ces chambres est adaptée à la nature des rayonnements émis par les radionucléides. C'est en particulier le cas du traitement de certains cancers thyroïdiens après intervention chirurgicale. Ils sont réalisés par l'administration d'environ 4 000 MBq d'iode 131.

4. La radio -pharmacie

La radiopharmacie est une activité spécialisée de la pharmacie hospitalière relative aux médicaments radiopharmaceutiques (MRP) à visée diagnostiques (scintigraphie, TEP) ou thérapeutiques (gélule d'iode 131, zevalin...). Elle s'exerce au sein du service de médecine nucléaire.

De part la spécificité des médicaments radio pharmaceutiques le radio-pharmacien doit acquérir les compétences nécessaires pour exercer dans ce domaine.

Un médicament radio pharmaceutique : « est tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur ».

On désigne sous les noms de :

Générateur : tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique.

Trousse : toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament produit radiopharmaceutique final.

Précurseur : tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration. ^[21]

4. 1-Le rôle du radiopharmacien

***Gestion des stocks et approvisionnement**

Le budget des radiopharmaceutiques peut représenter jusqu'à 10 % du budget médicaments d'un hôpital. Il se répartit entre les générateurs, les radioéléments artificiels et les trousse.

Actuellement, le radiopharmacien, même s'il participe à l'établissement et au choix des marchés des produits radioactifs, n'a pas la possibilité d'obtenir cette autorisation pour les produits radioactifs administrés *in vivo* chez l'homme et ne peut donc les commander.

Par ailleurs, pour des raisons de radioprotection, les produits radioactifs ne transitent pas par la pharmacie de l'établissement et sont livrés directement dans les services de médecine nucléaire.

***Préparations**

Les préparations radiopharmaceutiques consistent la plupart du temps en une préparation de type hospitalier (flacons multidoses), parfois de type magistral (notamment les marquages cellulaires).

La préparation des médicaments radiopharmaceutiques doit être réalisée de façon extemporanée en raison de leur stabilité limitée dans le temps, allant de 30 minutes à 8 heures. Leur complexité et leur temps de réalisation sont variables (étape de chauffage, introduction de composants dans un ordre bien précis...)

***Contrôles de qualité**

L'ensemble des produits radiopharmaceutiques doit faire l'objet de contrôles afin de s'assurer de leur qualité pharmaceutique. Il existe deux niveaux de contrôles : contrôle des matières premières (éluates de générateurs, radioéléments précurseurs) et contrôle des médicaments radiopharmaceutiques (préparations radiopharmaceutiques, médicaments radiopharmaceutiques prêts à l'emploi). Ces contrôles sont de divers types : physiques (identification, pureté radionucléidique, mesure de la radioactivité),

chimiques (pureté chimique, pureté radiochimique, pH), biologiques (stérilité) et galéniques (caractères organoleptiques, forme galénique).

En ce qui concerne les médicaments radiopharmaceutiques prêts à l'emploi, ils sont soumis au régime de l'AMM et font l'objet de contrôles par le fabricant. Le service utilisateur peut être amené à contrôler l'aspect de la solution, le pH, la radioactivité et le spectre d'émission. Quant aux préparations radiopharmaceutiques, leur contrôle est d'autant plus important qu'elles peuvent parfois, du fait de leur complexité, conduire à une non-qualité (exemple : présence d'isotope libre) ayant pour conséquences l'annulation ou l'impossibilité d'interpréter l'examen obligeant sa réitération, une irradiation supplémentaire du patient et un diagnostic différé.

***Dispensation**

Dans la mesure où la préparation et l'administration des médicaments radiopharmaceutiques sont réalisées au sein du même service, leur dispensation suit un circuit différent du circuit classique du médicament à l'hôpital. Par ailleurs, leur caractère radioactif oblige à prendre en compte la radioactivité dispensée à un instant donné.

***Pharmacovigilance**

Il existe, avec les radiopharmaceutiques, un problème spécifique que l'on ne peut véritablement appeler effet indésirable (car ne produisant pas de réaction nocive pour le patient en dehors d'une irradiation non désirée) mais que l'on pourrait qualifier d'effet non voulu ou inattendu et qui devrait être déclaré aux centres de pharmacovigilance. Il s'agit des images scintigraphiques « anormales » causées par une modification de la biodistribution du radiopharmaceutique, le plus souvent liée à une interaction médicamenteuse et gênant l'interprétation de la scintigraphie. D'un point de vue pratique, le radiopharmacien, étant présent dans le service de médecine nucléaire, est d'emblée sollicité pour analyser et déterminer les causes des incidents observés (qualité du médicament, état du malade, interaction médicamenteuse...) en collaboration avec le médecin

***Hygiène et radioprotection**

L'exercice de la radiopharmacie nécessite également d'élaborer, de mettre en œuvre, d'évaluer et de vérifier l'application des règles d'hygiène et de radioprotection.

Le radiopharmacien est chargé de la mise en place de bonnes pratiques de manipulation (usage de gants et de vêtements protecteurs, désinfection des bouchons des flacons...), de l'entretien et du nettoyage des équipements (enceinte blindée, hotte à flux d'air laminaire...) et du petit matériel (pince, protège flacon blindé...) ainsi que de l'hygiène générale des locaux. ^[21]

Conclusion

Le développement considérable de l'utilisation diagnostique des radioéléments émetteurs de positons de période physique très brève (de quelques minutes à deux heures), des anticorps monoclonaux marqués et l'essor de la radiothérapie métabolique interne placent le radiopharmacien comme l'un des acteurs indispensables à la bonne utilisation des médicaments radiopharmaceutiques.

Chapitre III
Dosage du CA15.3

1. Les marqueurs tumoraux (généralité)

1.2-Historique des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux ne sont pas de connaissance récente. Dès 1848 était découverte au cours des myélomes une protéine urinaire qui précipitait lors du chauffage à 40° et se redissolvait au-delà de 70° : il s'agissait de la protéine de Bence-Jones correspondant à l'élimination de chaînes légères produites en excès par les plasmocytes tumoraux. En 1936 étaient découvertes les phosphatases acides prostatiques, puis en 1940 les phosphatases alcalines. La découverte de l'alpha foetoprotéine (AFP) date de 1956, celle de l'antigène carcino-embryonnaire(ACE) de 1965. En 1975 est apparue la technique des anticorps monoclonaux (acM) permettant la caractérisation de nombreux marqueurs tumoraux et le développement de leur dosage. En 1985 a été décrit pour la première fois l'intérêt pronostique de l'amplification ou de l'hyper expression de certains oncogènes. Le développement récent de la protéomique laisse envisager pour un avenir proche l'isolement et l'identification de nouveaux marqueurs tumoraux pour lesquels le développement d'acM spécifique permettra un dosage simple et fiable. ^[29]

1.3-Définition

Les marqueurs tumoraux sont des substances (protéines) qui sont produites principalement par les cellules cancéreuses et que l'on retrouve dans le sang. La quantité de marqueurs présente dans la circulation sanguine reflète souvent le nombre de cellules cancéreuses présentes dans la tumeur ou le nombre de cellules cancéreuses qui se sont disséminées à distance de la tumeur pour former des métastases. En mesurant la quantité d'un marqueur tumoral ou de plusieurs marqueurs tumoraux présents dans le sang, on peut estimer le nombre de cellules cancéreuses présentes dans l'organisme. De fait, les marqueurs tumoraux les plus sensibles sont capables de détecter des tumeurs contenant environ 100 000 cellules cancéreuses. Ce nombre de cellules paraît élevé. Pourtant, on considère que pour se propager à distance et former des métastases, une tumeur doit contenir 100 fois plus de cellules cancéreuses soit environ un million de cellules tumorales. Ainsi, le dosage des marqueurs tumoraux dans le sang est une des techniques les plus sensibles pour détecter la présence de

petites tumeurs ou suivre leur évolution au cours du traitement avant qu'elles n'acquièrent la capacité de former des métastases. Par comparaison, les techniques d'imagerie médicale permettent de détecter au mieux une tumeur de la taille d'une tête d'épingle qui contient déjà 10 millions de cellules tumorales alors qu'un clinicien ne peut détecter par la palpation que des tumeurs superficielles qui ont environ la taille d'une noisette et contiennent déjà un milliard de cellules tumorales.

1.4- L'intérêt d'un marqueur tumoral

La plupart des marqueurs tumoraux sont surtout utiles pour la surveillance des patients avec un cancer au cours du traitement et après celui-ci.

Au cours du traitement, le dosage des marqueurs est un des éléments qui va permettre au médecin de suivre la réponse à un traitement et d'ajuster celui-ci au cas de chaque malade. Au début du traitement, le dosage d'un ou de plusieurs marqueurs va aider le médecin à établir ou à préciser son diagnostic. Il interprétera le résultat des dosages de marqueurs biologiques en fonction de son examen clinique et des résultats d'autres examens biologiques ou radiologiques tels que la radiographie, le scanner, la résonance magnétique nucléaire ou le TEP-scan.

Au cours du traitement, l'évolution du taux des marqueurs va permettre au médecin de mieux adapter son traitement. Si un traitement est efficace, le taux d'un marqueur doit progressivement baisser. À l'inverse, si le traitement n'est pas suffisamment efficace ou s'il y a une nouvelle progression de la maladie, le taux du marqueur pourra s'élever.

A l'arrêt du traitement, le dosage des marqueurs va permettre de vérifier que la maladie est contrôlée, stabilisée ou éradiquée. ^[29]

1.5 -Présence des marqueurs tumoraux en dehors d'un cancer

Si les marqueurs tumoraux sont produits principalement par les cellules cancéreuses, tous les marqueurs, sans aucune exception, peuvent être également produits par certaines cellules non cancéreuses. De ce fait, de nombreux marqueurs sont détectables dans le sang en l'absence de tout cancer. Généralement, la production de marqueurs tumoraux par des cellules non cancéreuses est faible et, en l'absence de cancer, les taux de marqueurs observés dans le sang sont peu élevés. Cependant, dans

le cas de certaines pathologies non cancéreuses, la production de marqueurs tumoraux par des cellules non cancéreuses peut devenir plus importante et les taux de marqueurs observés dans le sang, toujours en l'absence de cancer, sont alors plus élevés. Cette élévation est alors due à une autre maladie non cancéreuse (maladie bénigne par opposition à une maladie cancéreuse dite maladie maligne)

La cause la plus fréquente d'une élévation d'un marqueur tumoral en l'absence de cancer est une cause infectieuse ou inflammatoire. Toute infection ou toute inflammation, par exemple dans les poumons ou dans l'abdomen, peut provoquer l'élévation du taux d'un marqueur tumoral dans le sang.

Une autre cause fréquente d'élévation d'un marqueur tumoral en l'absence de cancer est la forte prolifération d'un tissu. Par exemple, le PSA peut se retrouver en quantité relativement élevée dans le sang lorsque les cellules de la prostate se multiplient de façon importante alors que ces cellules ne sont pas cancéreuses. Dans ce cas, le volume de la prostate augmente du fait de cette prolifération bénigne (hyperplasie).

En pratique, un taux d'un marqueur biologique supérieur aux valeurs usuelles (celles qui sont souvent indiquées sur la feuille de résultats) n'indique pas forcément la présence de cellules cancéreuses. ^[23]

1.6-Critères du marqueur tumoral idéal

Dans une situation idéale, le marqueur tumoral, comme tous tests à visée diagnostique ou de dépistage, devrait avoir :

- une sensibilité de 100 %, c'est à dire exprimée par tous les cancers d'un type histologique défini (pas de faux négatif).
- une spécificité de 100 %, c'est à dire n'être exprimé qu'en présence de ce type de cancer (pas de faux positif).

De plus, il devrait être détectable précocement, dès les stades initiaux de développement de la maladie, ou lors de la récurrence après traitement.

Son taux devrait être corrélé avec la masse tumorale, le stade tumoral, la présence de métastases, le pronostic, la réponse individuelle au traitement. Enfin, la méthode de dosage devrait être fiable, simple, rapide et peu coûteuse. ^[23]

2 .CA15-3

2.1 -Structure

C'est une glycoprotéine circulante de haut poids moléculaire (300 à 400kDa) appartenant à la famille des mucines et définie par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux:

- Le 115 D8 dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain. Cet anticorps, obtenu à partir de souris immunisées avec des membranes de globules lipidiques de lait humain, 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).

- Le DF3 dirigé contre la membrane de cellules humaines de cancer du sein. L'anticorps DF3, obtenu à partir de souris immunisées avec une lignée cellulaire (MCF-7) d'un carcinome du sein métastatique humain, 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.[32]

2.2 -Rôle

Le CA 15-3 est l'expression sérique de la *Polymorphic Epithelial Mucin* (PEM) codée par le gène *MUC-1* dont deux variants résultant d'épissage alternatif viennent d'être décrits dans des lignées cellulaires de cancer.

Ces trois gènes partagent la faculté d'activer le système d'oncogènes *ras* augmentant le pouvoir tumorigène de certains cancers murins. L'expression du gène *MUC-1* bien que plus élevée dans les carcinomes n'est pas restreinte aux tumeurs d'origine épithéliale.

Le travail de Regimbald a permis de mettre en évidence l'interaction entre la mucine *MUC-1* et la molécule d'adhérence intercellulaire *ICAM-1*. La résultante de cette interaction peut être une facilitation de l'attachement des cellules tumorales à

l'endothélium vasculaire péri tumoral, inhibant ainsi l'action défensive des cellules impliquées dans les phénomènes inflammatoires.

Un rôle immunosuppresseur de la mucine MUC-1 des cancers a également été démontré sur plusieurs modèles animaux et sur les lymphocytes T en culture. Cette observation est à rapprocher de la valeur pronostique péjorative d'un taux élevé de CA 15-3. [32]

2.3 -Les variations Ca15.3

2.3.1- Les variations physiologiques du Ca 15.3 sont très rares

L'âge, le sexe et le tabagisme, période de cycle menstruel, la lactation sont sans incidence sur les taux sériques. En revanche la grossesse s'accompagne parfois d'élévations de CA 15-3 pouvant atteindre 80 U/L. Cette augmentation serait due à des modifications de la glande mammaire entraînant une augmentation de la sécrétion des mucines.

2.3.2 -Elévation non spécifique du Ca 15.3

Divers affection bénignes (mammaire, hépatopathies bénignes, broncho-pneumopathies, pathologies digestifs inflammatoires, maladies auto-immune) peuvent s'accompagner d'une élévation du Ca 15.3, en générale de faible importance (<5.U/ml) c'est pour cette raison qu'il n'est pas possible d'utiliser le Ca 15.3 comme test de dépistage du cancer du sein dans une population générale.

Les adénocarcinomes développés a partir d'autre organes que le sein, en particulier ceux de l'ovaire, du pancréas, du poumon et de l'appareil digestif peuvent également montrer une élévation du Ca 15.3.

2.3.3 -Augmentation tumorale du CA 15-3 dans les cancers non mammaires

Cancer de l'ovaire (60%)

Cancer de l'utérus (40%)

Cancer pulmonaire (35%)

Cancer du pancréas (33%)

Cancer hépatobiliaire (29%)

Cancres colorectaux (22%)

2.3.4- Augmentation tumorale du CA 15-3 dans les cancers mammaires

Chez une femme atteinte du cancer du sein, l'augmentation de CA 15-3 est corrélée au stade de la maladie. 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.

Lorsque la maladie est métastatique, le dosage est pathologique dans 80% des métastases osseuses, 75% des métastases hépatiques, 60% des métastases pulmonaires et seulement 23% dans les rechutes locorégionales.

2.3.5 -Résultats cliniques dans le cancer du sein

Durant l'évolution du cancer du sein, le Ca 15.3 sérique suit les variations de la masse tumorale, une élévation de sa concentration signifie une augmentation de la masse tumorale et sa décroissance l'efficacité de la thérapeutique employée.

2.3.6 -Bilan initial

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% une spécificité de 75%(valeur seuil variant de 24 à 40 U/ml). Il existe également une différence significative entre la concentration de Ca15.3 observées chez les femmes porteuses de tumeurs bénignes et celles atteintes de tumeurs malignes au stade I.

La fréquence d'élévation du Ca15.3 au bilan initial dépend du stade du cancer et s'observe surtout à partir des stades II.

Le Ca15.3 est également corrélé positivement à la taille de la tumeur, à l'existence ou non d'invasion ganglionnaire et au nombre de ganglions envahis.

Le Ca15.3 n'est en revanche pas corrélé aux types histologiques, au grade histopronostique de Scarff et Bloom et à la présence ou non de récepteurs hormonaux.

Les relations du Ca15.3 pré-thérapeutique avec le stade du cancer ou ses composantes expliquent sa valeur pronostique. Il n'y a pas d'accord actuellement entre les auteurs concernant le caractère indépendant ou non de cette valeur pronostique. Cependant en présence d'un CA 15.3 initial U/ml, la probabilité de métastases ultérieures est de 67% ; elle est de 86% si le CA15.3 est >40U/ml et de 90.9% s'il est >50U/ml. Si le CA15.3 pré-thérapeutique est élevé, sa normalisation après traitement initial est un index d'efficacité et possède une valeur pronostique.^[32]

3. Méthodes de dosage

3.1 –Avertissement

Le taux de CA 15-3 dans un échantillon de patient peut être plus ou moins élevé selon le test pratiqué. Le compte-rendu du laboratoire doit donc toujours préciser la méthode de dosage du CA 15-3 utilisée. Les taux de CA 15-3 d'un patient obtenus à partir de différentes méthodes ne peuvent être comparés, ceci pouvant conduire à des erreurs d'interprétation médicale.

En cas de changement de méthode au cours du suivi thérapeutique, les taux de CA 15-3 doivent être confirmés pendant une période transitoire en effectuant des dosages en parallèle par les deux méthodes.

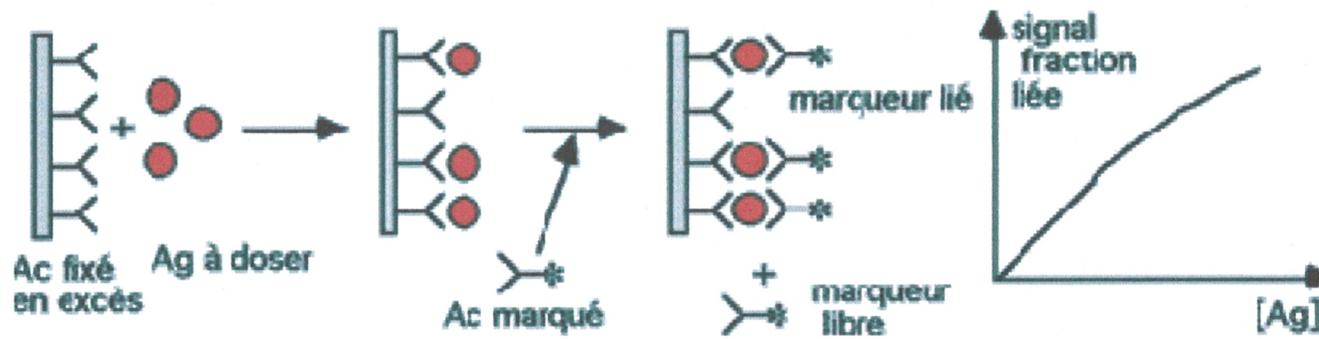
Son utilisation est exclusivement réservée aux médecins ou aux laboratoires d'analyses sur prescription médical.

3.2- Méthode radioimmunométrique IRMA

3.2.1- Principes de la procédure

Le dosage radio-immunométrique basé sur le "principe du sandwich". L'anticorps monoclonal 115D8 est utilisé pour l'enrobage de la phase solide (tube enduit) et l'anticorps monoclonal DF3 pour le traceur.

L'anticorps d'enrobage et l'anticorps traceur réagissent au cours d'une seule étape réactionnelle avec le CA 15-3 présent dans les étalons et dans les échantillons de patients. Après élimination de l'excès de traceur par une étape de lavage, on mesure la radioactivité liée aux parois du tube dans un compteur à scintillation gamma.



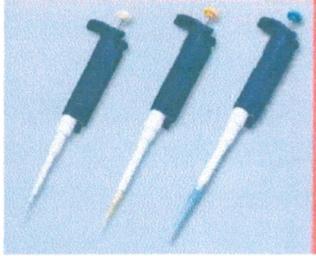
-Figure 3-

La totalité de l'antigène à doser se lie à l'anticorps fixé. On mesure la fraction liée qui augmente avec la concentration en antigène à doser (linéairement pour de faibles concentrations).

Cette méthode est plus spécifique que la précédente, car elle utilise deux épitopes (sites antigéniques) différents de l'antigène ; elle est donc inutilisable pour les haptènes. Elle est aussi plus sensible. ^[26]

3.2.2 -Matériel requis mais non fourni

- Micropipettes (20 μL , 100 μL , 500 μL) avec embouts en plastique jetables, multipipette (2000 μL)
- Agitateur-mélangeur Vortex
- Système de lavage manuel ou automatique avec dispositif d'aspiration
- Mélangeur horizontal
- Compteur à scintillation gamma

		
<p>Micropipettes</p>	<p>Agitateur-mélangeur Vortex</p>	<p>Melangeur horizontal</p>
		
<p>Compteur gamma</p>	<p>Aspirateur</p>	

-Figure 4-

3.2.3 -Matériel fourni

- 125I-anti-CA 15-3, monoclonal (souris), rouge Teneur en radioactivité (kBq / μ Ci)6ml
- 6 étalons A-F (1,0 mL) dans du tampon phosphate (pour la concentration, voir le rapport de Contrôle qualité 1trousse
- Diluant (0 U/mL) dans du tampon phosphate.....110ml
- Tubes de test, enduits d'anti-CA 15-3, monoclonal (souris)50ml
- Contrôle, humain, lyophilisé...0.5ml

3.2.4 -Réactifs contenant de l'iode 125

Cette trousse contient un produit radioactif qui ne dépasse pas 10,1 μCi (372 kBq) d'iode-125. Les précautions appropriées et les bonnes pratiques de laboratoire doivent être respectées lors de la conservation, de la manipulation et de l'élimination de ce produit.

Pour les praticiens ou les établissements recevant des radio-isotopes dans le cadre d'une licence générale :

Ce produit radioactif peut être reçu, réceptionné, détenu et utilisé uniquement par des médecins, des laboratoires cliniques, des hôpitaux, des vétérinaires et uniquement pour des analyses cliniques ou de laboratoire *in vitro* n'impliquant pas l'administration interne ou externe du produit, ni par rayonnement, à l'homme ou à l'animal. Sa réception, son acquisition, sa détention, son utilisation et son transfert sont soumis aux réglementations et à la licence générale de l'U.S. Nuclear Regulatory Commission de l'état avec lequel la Commission a conclu un accord pour l'exercice de l'autorité réglementaire.

1. Le produit radioactif doit être conservé à un endroit désigné.
2. L'accès aux produits radioactifs doit être limité au personnel autorisé uniquement.
3. Ne pas pipeter des solutions radioactives avec la bouche.
4. Ne pas manger, ni boire dans les zones de travail radioactives.
5. En cas de déversement de produits radioactifs dans une zone, nettoyer la zone, puis la laver à l'aide d'un produit détergent à base d'alcali ou d'une solution de décontamination radiologique. Tout article de verre utilisé doit être entièrement lavé à l'eau avant de laver les autres articles de verre du laboratoire.

Pour les praticiens ou les établissements recevant des radio-isotopes dans le cadre d'une licence spécifique :

La réception, l'utilisation, le transfert et la mise au rebut de produits radioactifs sont sujets aux réglementations et conditions de votre licence spécifique.

3.2.5-Avantage

Spécificité

L'utilisation de deux anticorps améliore la reconnaissance

Sensibilité

Toute molécule (trace) d'Antigène mise en présence de l'anticorps liant est susceptible d'être captée

Gamme de concentrations plus étendues (détections en excès)

3.2.6-Inconvénients

Réactions croisées : Epitope semblable

Présence d'auto anticorps

Effet crochet, peut apparaître pour des concentrations élevées d'Ag ; l'Ag ne réalise plus de pont entre les deux Ac ce qui entraîne une baisse du signal. Pour éliminer ce phénomène ; addition séquentielle des réactifs séparée par une étape de lavage.

3.3 -Méthode ECL : électrochimiluminescence

3.3.1- Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* du CA 15-3 dans le sérum et le plasma. Parallèlement à d'autres procédures cliniques et diagnostiques, la surveillance régulière des taux de CA 15-3 avec le test CA 15-3 II Elecsys apporte une aide dans :

- la détection d'une récurrence après rémission d'un cancer du sein aux stades II et III,
- le contrôle de la réponse au traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases.

Ce test par électrochimiluminescence "ECLIA" est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

Méthode "Sandwich". Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1ère incubation : Après une dilution automatique de l'échantillon au 1/10, une prise d'essai de 20 µl met l'antigène en présence de l'anticorps monoclonal anti-CA 15-3 spécifique marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti-CA **15-3** spécifique marqué au ruthénium**. Il se forme un "sandwich".
- 2e incubation : Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

3.3.2 -Réactifs - Contenu du coffret et concentrations

Coffret CA **15-3** II Elecsys, Réf. 03045838, 100 tests

- Microparticules tapissées de streptavidine:

1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml.

- 470 ng de biotine/mg.
- R1 Anticorps anti-CA **15-3**-biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) anticorps anti-CA **15-3** monoclonal (115D8 de souris) marqué à la biotine
- 1,75 mg/l; tampon phosphate 20 mmol/l, pH 6,0
- R2 Anticorps anti-CA **15-3**-Ru (bpy)}, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon noir) : anticorps anti-CA **15-3** monoclonal (DF3 de souris) marqué au ruthénium 10 mg/l; tampon phosphate 100 mmol/l, pH 7,0

3.3.3 -Précautions d'emploi et mises en garde

❖ *Mesure de sécurité*

Ce produit nécessite la manipulation d'échantillons humains. Il est recommandé de manipuler les réactifs et les échantillons humains selon les règles "OSHA Standard of Bloodborne Pathogens". Les matériaux contenant ou susceptibles de contenir des agents infectieux doivent être manipulés selon les règles biologiques de sécurité ou autres règles biologiques en vigueur.

❖ *Préparation des réactifs*

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées dans les codes barres des flacons réactifs et doivent être saisies.

❖ *Conservation et stabilité*

Ranger le coffret CA 15-3 II Elecsys entre 2 et 8°C **en position verticale**, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8°C : douze semaines
Sur E170 et Elecsys 2010 : huit semaines
Sur Elecsys 1010 : quatre semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil à 20–25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

3.3.4-Prélèvement et préparation des échantillons

-Sérum recueilli sur tubes standard ou contenant un gel séparateur.

-Plasma recueilli sur héparinate d'ammonium, de lithium ou de sodium, EDTA tripotassique.

-L'utilisation de plasma citaté conduit à l'obtention de résultats d'env. 24% inférieurs à ceux obtenus dans les échantillons sériques.

(Critère d'acceptabilité : recouvrement 90–110% de la valeur du sérum ou pente 0,9–1,1 + coefficient de corrélation $>0,95$ + ordonnée à l'origine $< \pm 2 \times$ limite de détection analytique).

-Stabilité : cinq jours entre 2 et 8°C, trois mois à –20°C.5

-En cas d'utilisation de sérum recueilli sur tubes à gel séparateur, observer les indications données par le fabricant des tubes.

-Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

-Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur.

-Ne pas utiliser d'échantillons ou solutions de contrôle stabilisés par de l'azide.

-S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles est comprise entre 20 et 25°C.

-En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les deux heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

3.3.5 -Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé et vérifier que les réactifs, les solutions auxiliaires et les consommables nécessaires à la réalisation du test sont disponibles en quantité suffisante.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées sur l'étiquette à code barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.

E170/Elecsys 2010 : porter les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactif de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur gère le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.

Elecsys 1010 : porter les réactifs réfrigérés à env. 20–25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'appareil (température ambiante 20–25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer** et les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

❖ *Calibration*

Le test CA 15-3 II Elecsys a été calibré par rapport au test Elecsys CA 15-3, lui-même calibré par rapport aux tests Enzymun-Test CA 15-3 et CA 15-3 RIA de Centocor (Fujirebio Diagnostics).

Le code barres du flacon réactif contient toutes les informations spécifiques de la calibration du lot, la courbe de référence y est mémorisée. Le réajustement de la courbe pour l'appareil utilisé est effectué à l'aide des 2 solutions CA 15-3 II CalSet.

Fréquence de calibration : Effectuer une calibration par lot en utilisant un réactif frais (ayant été enregistré au maximum 24 heures par l'appareil).

****Une nouvelle calibration est recommandée pour :**

E170/Elecsys 2010 :

- après un mois (28 jours) pour un même lot de réactifs
- après sept jours pour un même flacon de réactif resté sur l'appareil

Elecsys 1010 :

- à chaque nouveau coffret
- après sept jours à une température ambiante de 20–25°C
- après trois jours à une température ambiante de 25–32°C

E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :

- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats des sérums de contrôle se situent en dehors des limites de confiance.

Validation de la calibration : Le logiciel de l'appareil vérifie la validité de la courbe et affiche les anomalies.

❖ *Contrôle de qualité*

Utiliser PreciControl Tumor Marker 1 Elecsys et PreciControl Tumor Marker 2 Elecsys ou d'autres sérums de contrôle appropriés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle 1 et 2 en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. Cette fréquence peut varier selon les exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance.

Chaque laboratoire établira la procédure à suivre si les résultats sont situés en dehors des limites de confiance.

❖ *Expression des résultats*

E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 calculent automatiquement le taux de CA 15-3 de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en U/ml ou en kU/l.

❖ *Limites d'utilisation - Interférences*

La bilirubine (< 650 mg/l ou 65 mg/dl), l'hémolyse (Hb $< 3,0$ g/dl), la lipémie (Intralipid < 15 g/l ou 1500 mg/dl), la biotine (< 100 ng/ml) n'influencent pas le résultat (critère d'acceptabilité : recouvrement $\pm 10\%$ par rapport à la valeur initiale).

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à 1500 U/ml.

Il n'a pas été observé d'effet crochet pour des concentrations $< 20\ 000$ U/ml.

L'influence de 28 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : aucune interférence n'a été observée.

Comme pour tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, on peut obtenir des résultats erronés avec des sérums de patients ayant reçu des anticorps monoclonaux de souris dans un but thérapeutique ou de diagnostic. Ce risque est toutefois minimisé dans le test CA 15-3 II Elecsys. Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine et anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Pour le diagnostic, les résultats du test CA 15-3 II Elecsys doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats des autres examens.

❖ *Domaine de mesure*

$1,00$ – 300 U/ml (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence).

Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : $< 1,00$ U/ml et les taux situés au-dessus du domaine de mesure de la manière suivante : > 300 U/ml ou > 3000 U/ml pour les échantillons dilués (1/10).

❖ *Dilution des échantillons*

Pour la pré dilution automatique des échantillons, utiliser le milieu de dilution.

Diluent Universal Elecsys.

Les échantillons qui, après prédilution, présentent encore une concentration en CA 15-3 > 300 U/ml doivent être dilués manuellement au 1/10 avec Diluent Universal Elecsys. La concentration obtenue avec l'échantillon dilué doit être > 30 U/ml. Multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

❖ *Performances analytiques*

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives.

Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

❖ *Précision*

La précision a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, de pools de sérums humains et de sérums de contrôle selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) ; précision intra-série sur E170 : n = 21.

❖ *Sensibilité (limite de détection analytique)*

< 1,00 U/ml

La limite de détection correspond au taux le plus faible de CA 15-3 mesurable qui puisse être différencié de zéro. Elle représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2s (calibrateur de référence, standard 1 + 2s, précision intra-série n = 21).

❖ *Spécificité analytique*

La détermination du CA 15-3 avec le test CA 15-3 II Elecsys est basée sur l'utilisation des anticorps monoclonaux 115D8 et DF3 qui sont uniquement à disposition auprès de Fujirebio Diagnostics, ses titulaires de licence et ses

représentants. Les caractéristiques de la méthode utilisant ces anticorps ne sont pas applicables aux méthodes faisant appel à d'autres anticorps. ^{[25] [26] [27][28] [24]}

En vue d'harmoniser les résultats des différents dosages (actuels et à venir), l'Afssaps émet les recommandations suivantes :

- **Valeur-Seuil** : la détermination de la valeur-seuil doit être obtenue par courbe en utilisant un panel de patientes atteintes de cancer du sein dont le dossier clinique est correctement documenté. Les groupes devront être constitués d'une part d'au moins 100 patientes n'ayant pas présenté de récurrence pendant aux 2 ans et si possible pour une durée plus longue après le traitement primaire et d'autre part d'au moins 100 patientes avec métastases prouvées. Les concentrations de MUC-1/CA 15-3 du panel utilisé devront être réparties entre 10 et 500 U/ml et l'aire sous la courbe ROC devra être voisine de 0,90.
- **Limite supérieure de normalité** : La distribution statistique des concentrations obtenues chez des sujets indemnes de cancer du sein peut être indiquée même si ces dosages ne sont pas utilisés en dépistage dans la population générale. Cette limite devra correspondre au moins au 95ème percentile de cette distribution.
- **Effet crochet** : les experts rappellent la possibilité d'un effet crochet pour ce type de dosage. La notice devra rapporter clairement ce type de données, le cas échéant.
- **Décimales** : compte-tenu des variations physiopathologiques de MUC-1, il n'est pas nécessaire au biologiste de rendre des résultats avec des décimales.
- **Dispositif** : compte-tenu de la dispersion des concentrations de MUC-1 selon les techniques utilisées, le biologiste devra préciser le dispositif utilisé. ^[29]

4. Intérêt du CA15.3

4.1-Valeur de référence

L'intérêt de mesurer le taux de CA 15-3 avant tout traitement est de disposer d'une valeur de référence individuelle indispensable pour évaluer l'efficacité d'un traitement 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 issu d'une statistique de groupe.

Les valeurs usuelles de CA15-3 généralement admises sont inférieures à 25-30U/mL (valeur variable selon les études et les techniques de dosages).^[1]

4.2 -Performances cliniques du marqueur dans des suivis de patientes

Dans une étude, des cas de patientes ayant été suivies pour cancer du sein ont été examinés rétrospectivement (à partir d'au moins 4 résultats de dosages par patientes, effectués au cours du suivi). Les patientes ont été classifiées d'après l'observation clinique (techniques d'imagerie médicale et autres examens cliniques) selon les critères "progression/récurrence", "régression/réponse au traitement" ou "aucune modification de la maladie". Les concentrations en CA 15-3 ont été dosées parallèlement, et la croissance (élévation des concentrations > 25% avec des taux de CA 15-3 > 10 U/ml en fin de progression) et la décroissance du marqueur (décroissance des concentrations > 25%) ont été déterminées en fonction des variations des concentrations.^[31]

4.3 -Données des recommandations nationales et internationales

Les recommandations de l'ANAES, de l'ASCO et des SOR se rejoignent pour préconiser de ne pas de pratiquer de dosage du CA 15-3 après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signe(s) d'appel(s) clinique(s) parce que si ce dosage peut permettre un diagnostic précoce des récives, il n'est pas démontré en l'état actuel des connaissances que leur traitement au stade infra-clinique améliore la survie.

4.4 -Dépistage

Un dépistage biologique ne peut se faire que si le marqueur permet de détecter la maladie a un stade curable chez les sujets asymptomatiques. Ce n'est pas le cas du Ca15.3, qui n'est pas élevé que dans 30/ des cas au moment du diagnostic, dans 9% des stades I et dans 19%des stades II.

Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le dépistage précoce du cancer du sein.

4.5-Diagnostic

La sensibilité du Ca 15.3 étant trop faible, le diagnostic du cancer du sein n'est pas biologique. Le Ca15.3 n'est pas à lui seul un élément de diagnostic a lui seul.

Le Ca 15.3 ne présente pas d'intérêt dans le diagnostic et le suivi des carcinomes in situ.

Le Ca 15.3, par contre est plus informatif dans le diagnostic et le suivi de carcinomes invasifs et métastasés.

Le taux du Ca15.3 avant tout traitement constitue une valeur de référence indispensable si l'on souhaite réaliser un suivi ultérieur : la détection d'une évolution biologique est en effet plus précoce si l'on réfère à la valeur basale de chaque patient qu'au seuil issu d'une statistique de groupe.

Le taux initial du Ca 15.3 est un facteur pronostic reconnu dont l'indépendance n'est pas formellement prouvée : le risque de métastase ultérieure est de 67% chez les patients présentant un taux initial > 30 U/ml, 83% pour un taux >40U/ml , 91% pour un taux supérieur a 50U/ml.

Une valeur initial supérieur a 50U/ml doit donc faire rechercher activement, et avant toute décision thérapeutique, une éventuelle dissémination pouvant faire contre indiquer une mastectomie.

Dans le cas de diagnostic de métastases d'adénocarcinome d'origine inconnu, le Ca 15.3 est susceptible d'orienter le diagnostic, et donc le choix thérapeutique. [22]

4.6 -CA 15-3 et suivi thérapeutique

4.6.1- Corrélations clinico-biologiques

De nombreux auteurs ont tenté de corréler l'évolution des taux de CA 15-3 durant le traitement des métastases à l'efficacité de ce dernier. Généralement on admet une corrélation positive lorsque le CA 15-3 régresse de plus de 50 % en cas de réponse objective, augmente de plus de 25% en cas de progression tumorale et reste stable (variation inférieure à 25 %) en cas de stabilisation de la maladie.

Les données de la littérature suggèrent une corrélation entre la réponse au traitement de la métastase et les variations du taux de CA 15-3 dans près de 80 % des cas. Ces résultats autorisent l'emploi du CA 15-3 comme indicateur d'efficacité thérapeutique notamment pour les localisations difficilement évaluables par la clinique telles que les métastases osseuses.

4.6.2 -Nature des discordances clinicobiologiques

Les discordances entre la clinique et la biologie représentent 20 à 30 % de cas et peuvent s'expliquer en partie par l'effet pointe correspondant au relargage initial du marqueur en cas de destruction tumorale importante lors d'un traitement systémique. Cette élévation paradoxale de CA 15-3, variable dans son intensité et sa durée (de 1 à 3 mois), est à différencier d'une réelle progression tumorale sous traitement. Un certain nombre de discordances clinico-biologiques peuvent également s'expliquer par l'existence de réponses cliniques dissociées, associant une réduction de la cible initiale à l'apparition d'une nouvelle cible ou encore par la difficulté fréquente de

mesurer (voire de définir) des cibles ou d'harmoniser les critères d'évolution biologique.

❖ *Perspectives*

Bien que le consensus actuel en terme d'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique s'appuie sur la notion de variation relative des taux de CA 15-3, l'interprétation du signal peut être encore beaucoup plus précise si elle s'appuie sur la notion de cinétique de marqueur en intégrant l'analyse des courbes d'évolution individuelle du CA 15-3 et le calcul du ou des temps de demi-vie. La généralisation de cette méthode interprétative est subordonnée à la découverte d'un traitement curateur de la maladie métastatique ou à l'existence d'alternatives thérapeutiques enthousiasmantes. ^[22]

4.7 -CA15.3 et Récidive

La sensibilité est variable selon le site métastatique. Elle est plus importante pour les localisations hépatiques et les épanchements pleuraux, moindre pour les métastases osseuses et pulmonaires, voir médiocre pour les métastases cérébrales.

La sensibilité varie également en fonction du stade de la tumeur primitive (présence ou non des récepteurs de l'estradiol) la sensibilité du Ca15.3 est supérieur chez les personnes RH⁺.

Recommandation de l'anaes(l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé)

Aucun examen complémentaire n'est recommandé pour le dépistage des métastases a distances chez les patients asymptomatique.

Chez la femme asymptomatique le suivi se fait par l'examen clinique et la mammographie. le protocole est le même quelque soit le type histologique et le caractère in situ et invasif de la lésion initiale.

Recommandation de la FNCLCC(Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer)

Une valeur élevée du taux du Ca15.3 >40 lors d'une récurrence locorégionale doit orienter vers l'existence de métastase et les faire rechercher si la prise en charge peut en être modifiée.

La concentration du Ca15.3 lors du diagnostic de métastase ne semble pas être un élément pronostique de réponse au traitement.

Son dosage pendant le suivi du traitement des métastases constitue une aide à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique qui ne doit pas remplacer l'examen clinique.

Problèmes soulevés par les recommandations de FNCLCC :

a/Pour le diagnostic précoce des métastases, l'efficacité des marqueurs tumoraux et en particulier du Ca15.3 est reconnue et permet une avance sur le diagnostic.

b/Cependant le bénéfice pour les patients des traitements précoces en termes de délai d'apparition des signes cliniques et de survie globale n'est pas probable.

c/Enfin le bénéfice du traitement précoce des métastases doit être évalué dans le cadre d'une étude prospective. Même si celle-ci semble difficile à réaliser. ^[22]

CONCLUSION

Au stade diagnostique, les marqueurs sériques ne sont des outils ni de dépistage ni de diagnostic du cancer du sein. Leur taux initial sert de valeur de référence individuelle. Il est utile d'associer deux marqueurs complémentaires, tels qu'une mucine (CA 15-3) et l'ACE. Un taux supérieur au seuil de dissémination métastatique du CA 15-3 conditionne la recherche de métastases même sans signe d'appel évident. En raison de la variabilité intertechnique importante, le seuil de dissémination métastatique doit être déterminé pour chaque technique.

La stratégie de surveillance privilégie le marqueur initialement élevé ou le plus sensible (CA 15-3). La surveillance biologique individuelle doit être assurée par un seul laboratoire et une seule technique. Tout changement de technique doit s'accompagner d'une reprise des antécédents.

Tout résultat positif impliquant une décision thérapeutique doit être contrôlé sur un nouveau prélèvement.

L'interprétation du taux du marqueur doit tenir compte de son profil évolutif et du contexte clinique ou radiologique.

Lorsqu'un marqueur est élevé, sa normalisation et sa vitesse de diminution constituent des critères précoces d'efficacité thérapeutique.

La prescription doit être adaptée à la nature des traitements institués, au risque de récurrence et aux alternatives thérapeutiques disponibles.

On doit éviter de doser les marqueurs en l'absence d'alternatives thérapeutiques. Le compte-rendu doit intégrer la cinétique d'évolution individuelle du marqueur, les antécédents et la valeur biologique apparente du marqueur si celle-ci est utile au clinicien dans sa démarche de soin.

Le consensus actuel

La politique de surveillance des cancers du sein initialement traités dans une optique curative devrait s'inscrire dans une finalité d'amélioration de la survie globale sinon de l'intervalle libre sans récurrence et de la qualité de vie. En l'absence de traitement potentiellement curateur d'un cancer du sein métastatique de nombreux auteurs préconisent l'initiation du traitement uniquement en phase métastatique cliniquement symptomatique.

Ils argumentent leur position en mettant l'accent sur la toxicité des thérapeutiques instituées et son retentissement sur la qualité de vie qui en l'absence de gain démontré sur la survie ne paraît pas justifié chez une patiente dont la seule note péjorative au moment du traitement reste une suspicion de rechute biologique.

Les évidences Pourtant en matière de stratégie curative oncologique, la probabilité d'obtenir une rémission complète est corrélée au volume tumoral. De manière générale, un faible volume tumoral est associé à un pourcentage de cellules en cycle (donc sensibles aux agents cytotoxiques) supérieur, une meilleure pénétration et accessibilité cellulaire aux agents thérapeutiques, une plus grande efficacité du système immunitaire anti-tumoral et une probabilité de clones cellulaires résistants plus faible.

En ce qui concerne les mécanismes de résistance à la chimiothérapie dans les cancers du sein métastatiques, il existe un certain nombre d'évidences.

L'analyse multivariée d'une population de 1400 malades traitées dans 6 essais consécutifs identifie 4 paramètres indépendants de pronostic qui sont le taux de LDH, l'antécédent de chimiothérapie adjuvante, l'indice de performance et surtout le nombre de sites métastatiques associé à la notion de volume tumoral.

Trois mécanismes différents, mais complémentaires peuvent rendre compte de l'incidence de ce dernier paramètre dans la résistance à la chimiothérapie

- l'existence d'une relation inverse entre la probabilité d'induction d'un état de rémission histologique complète et le volume individuel d'une localisation métastatique,

- la probabilité d'une mutation spontanée, cause de résistance, directement liée au nombre de divisions cellulaires,

- l'augmentation de l'hétérogénéité de la population cellulaire quand le volume tumoral est important ou le nombre de sites élevés.

C'est sur la base de ces données fondamentales et celle des résultats positifs concernant le traitement systémique adjuvant (hormonothérapie et/ ou chimiothérapie) institué chez des patientes à risque en situation potentielle de maladie micrométastatique que certains auteurs ont posé la question de l'intérêt potentiel d'un traitement systémique précoce dont la probabilité d'efficacité apparaît théoriquement supérieur à celle d'une situation de masse tumorale importante cliniquement symptomatique.