

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

INSTITUT NATIONAL D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
EN SCIENCES MEDICALES DE ANNABA

THESE

présentée pour obtenir le grade de doctorat en sciences médicales

par

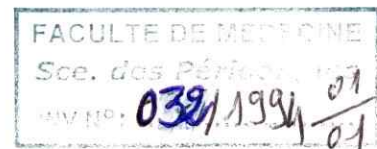
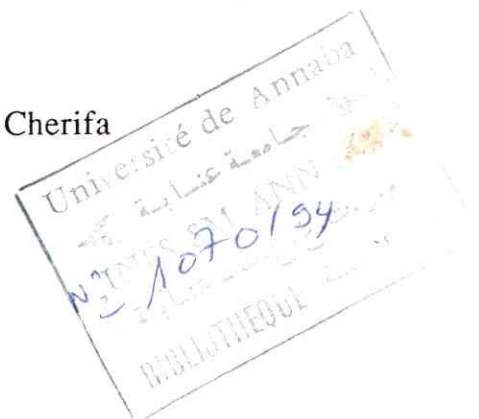
BENHARKAT Saddek

ETUDE DES MARQUEURS TUMORAUX
DANS LE CANCER DU SEIN



Directeur de thèse: Pr. BENLATRECHE Cherifa

Soutenue le



ANNEE 1994

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PARTIE I: HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN

- I- Epidémiologie des cancers du sein
- II- Etiologie des cancers du sein
 - 1- Facteurs de reproduction
 - a- Age à la ménarche et cycle menstruel
 - b- Caractéristiques de la grossesse
 - c- Allaitement
 - 2- Hormones exogènes
 - a- Contraception orale
 - b- Traitement hormonal de substitution
 - 3- Facteurs diététiques
 - 4- Alcool
 - 5- Poids
 - 6- Pathologies mammaires bénignes
 - 7- Radiations ionisantes
 - 8- Autres facteurs
- III- Oncologie biologique
 - 1- Développement et différenciation de la glande mammaire
 - 2- Carcinogénèse
 - 2-1 Induction ou initiation
 - 2-2 Croissance ou promotion

PARTIE II: BILAN CLINIQUE ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE

- I- CLASSIFICATION DES CANCERS DU SEIN
 - 1- Anatomopathologie des cancers du sein
 - 1-1 Les carcinomes
 - 1-2 Maladie de Paget du mamelon
 - 1-3 Sarcomes
 - 1-4 Tumeurs malignes épithéliales et conjonctives mixtes
 - 2- Extension tumorale
 - 2-1 Extension loco-régionale
 - 2-2 Extension à distance
 - 2-3 Classification tumorale
- II- DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN
 - 1- DIAGNOSTIC DES CANCERS DU SEIN

- 1-1 Etape clinique
 - 1-1-1 Anamnèse
 - 1-1-2 Examen clinique
- 1-2 Examens complémentaires
 - 1-2-1 Méthodes d'imagerie
 - 1-2-2 Cytologie mammaire
- 2- Traitement
 - 2-1 Modalités de traitement
 - 2-1-1 Chirurgie
 - 2-1-2 Radiothérapie
 - 2-1-3 Chimiothérapie
 - 2-1-4 Hormonothérapie
 - 2-2 Indications
 - 2-2-1 Traitement conservateur
 - 2-2-2 Traitement de la forme localement avancée
 - 2-2-3 Traitement de la forme métastatique

PARTIE III: FACTEURS PRONOSTIQUES

- I- Classification des facteurs pronostiques
 - 1- Facteurs classiques cliniques et anatomopathologiques
 - 1-1 Facteurs pronostiques en rapport avec la malade
 - a- Age
 - b- Statut hormonal
 - 1-2 Facteurs pronostiques en rapport avec la tumeur
 - a- Tumeur
 - b- Statut ganglionnaire axillaire
 - c- Classification TNM
 - d- Grade histopronostique de SBR
 - e- Type histologique
 - 2- Facteurs biologiques
 - 2-1 Marqueurs tumoraux
 - a- Les marqueurs non sécrétés ou tissulaires
 - b- Les marqueurs sécrétés
 - 3- Analyse individuelle des marqueurs tissulaires
 - A/ Facteurs de différenciation cellulaire
 - 1- Récepteurs aux hormones stéroïdes
 - 1-1 Structure
 - 1-1-1 Récepteurs des oestrogènes
 - 1-1-2 Récepteurs de la progestérone
 - 1-2 Mode d'action
 - 1-2-1 Modèle classique "two step"
 - 1-2-2 Modèle de translocation passive
 - 1-2-3 Mécanisme de transcription
 - 1-2-4 Recyclage du récepteur
 - 1-2-5 Régulation biologique

1-3 Intérêt dans les cancers du sein

1-4 Techniques de dosage

a- Techniques biochimiques RLA

b- Techniques immunoenzymatique EIA

c- Technique immunohistochimique

2- PROTEINE INDUITE PS2

2-1 Structure

2-2 Distribution dans les tissus normaux et pathologiques

2-2-1 Tissus normaux

2-2-2 Tissus pathologiques

2-3 Rôle

2-4 Intérêt dans les cancers du sein

2-5 Dosage

a- Methode immunoradiométrique

b- Methode immunohistochimique

B/ Facteurs de prolifération tumorale

1- Récepteurs aux facteurs de croissance tumorale

1-1 Facteurs de croissance et récepteurs spécifiques

1-1-1 Epidermal growth factor (EGF)

1-1-2 Récepteur de l'EGF (REGF)

1-1-3 Intérêt du REGF dans les cancers du sein

1-1-4 Dosage des REGF

a- Dosage par radioligand (RLA)

b- Dosage immunoenzymétrique

1-2 Autres facteurs de croissance

1-2-1 Transforming growth factor α (TGF α)

1-2-2 Amphiréguline

1-2-3 Platelet derived growth factor (PDGF)

1-2-4 Insulin like growth factors (IGF)

1-2-5 Transforming growth factor β (TGF β)

2- Transduction du signal

2-1 Tyrosine phospho-kinase

2-1-1 Intérêt dans les cancers du sein

2-1-2 Dosage

a- Technique radioenzymatique

b- Technique immuno-enzymatique

3- Enzyme de réplication de l'ADN

3-1 Thymidine kinase

3-1-1 Structure- Rôle

3-1-2 Intérêt dans les cancers du sein

3-1-3 Dosage

C/ Facteurs d'invasion tumorale

1- Cathepsine-D

1-1 Structure- Rôle

- 1-2 Cathepsine-D et processus métastatique
- 1-3 Intérêt dans les cancers du sein
- 1-4 Dosage de la cathepsine-D
 - a- méthode immuno-radiométrique
 - b- méthode immuno-histochimique
- 2-Activateur du plasminogène type urokinase et ses inhibiteurs PAi1 et PAi2
 - 2-1 Structure-Rôle
 - 2-2 Intérêt dans les cancers du sein
 - 2-3 Dosage
 - a- méthode immuno-enzymatique
 - b- méthode immunohistochimique

MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE I: PATIENTES ET PRELEVEMENTS

- 1- Patientes
- 2- Prélèvements

CHAPITRE II: TECHNIQUES DE DOSAGE

- 1- Fractionnement subcellulaire
- 2- Dosage des protéines cytosoliques
- 3- Dosage des protéines membranaires
- 4- Dosage de l'ADN
- 5- Dosage des récepteurs stéroïdiens
- 6- Dosage de la protéine PS2
- 7- Dosage des récepteurs à l'EGF
- 8- Dosage de tyrosine kinase
- 9- Dosage de la thymidine kinase
- 10- Dosage de la cthepsine-D
- 11- Dosage de l'uPA (urokinase)
- 12- Dosage de PAi1
- 13- Dosage de PAi2
- 14- Contrôles de qualité
- 15- Méthodes de dosage

RESULTATS

CHAPITRE I: CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION FRANCAISE

- 1- Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques
- 2- Distribution des taux de RE et RP
 - 2-1 Distribution globale
 - 2-2 Distribution en fonction de l'âge
 - 2-3 Distribution des RE en fonction de l'état hormonal
 - 2-4 Distribution en fonction du type histologique
 - 2-5 Distribution en fonction du grade histopronostique
- 3- Distribution des autres paramètres biologiques

- 4- Corrélation entre les paramètres biologiques
- 5- Caractéristiques biologiques des tumeurs PEV+

CHAPITRE II: CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ALGERIENNE

- 1- Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques
- 2- Distribution des paramètres biologiques
- 3- Corrélations entre les paramètres biologiques
- 4- Caractéristiques biologiques des tumeurs PEV+

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE